



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**KLİNİĞİMİZDE POSTPARTUM DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER
KOAGÜLASYON TANISI KONULAN HASTALARIN DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER
KOAGÜLASYON SKORUNA GÖRE SINIFLANDIRILMASI VE KLİNİK SONUÇLARI**

DR. ÜNAL KAAAN KILIÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA / 2023



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**KLİNİĞİMİZDE POSTPARTUM DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER
KOAGÜLASYON TANISI KONULAN HASTALARIN DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER
KOAGÜLASYON SKORUNA GÖRE SINIFLANDIRILMASI VE KLİNİK SONUÇLARI**

DR. ÜNAL KAAAN KILIÇ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. BURCU DİNÇGEZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA / 2023

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince her anda yanımda olan, her zaman destek veren .
cerrahi ve akademik açıdan bana çok şey katan tez danışmanım, sayın hocam Doç. Dr.
Burcu DİNÇGEZ'e,

Eğitimim süresince bilgisi, tecrübesi ve tüm sabrıyla yanımda olan anabilim
dalı başkanımız sayın hocam Doç. Dr. Nefise Nazlı YENİGÜL'e,

Kliniğimizde eğitim almaya başladığım günden itibaren mesleki bilgi ve
becerisini bizimle paylaşan kürsümüzün kurucusu sayın hocam Prof. Dr. Emin
ÜSTÜNYURT'a

Tecrübelerini içtenlikle aktaran, birlikte çalışmaktan çok mutluluk duyduğum
sayın hocalarım Doç. Dr. Deniz ŞİMŞEK , Doç. Dr. Nergis kender ERTÜRK ,
Dr. Öğr. Üyesi Anıl ERTÜRK'e

Eğitim sürecinde tıbbi bilgi ve deneyimleriyle benden desteklerini
esirgemeyen sayın Op Dr. Kaan PAKAY'a karşılıklı çalışma fırsatı yakaladığım,
benden bilgi ve becerilerini esirgemeyen sayın Op. Dr. Olcay İlhan' a

Asistanlığım süresince tüm bilgi ve birikimlerini aktaran Doç. Dr. Tayfur
ÇİFT, Doç.Dr. Gülten ÖZGEN, Doç. Dr. Fatma Nurgül TAŞGÖZ, Doç. Dr. Mustafa
Burak AKSELİM ve tüm uzmanlarım'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan hep desteklerini hissettiğim
beni bu günlere getiren annem Naciye KILIÇ, babam Hüseyin KILIÇ ve kardeşim
Beril KILIÇ'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Gözlerinde yeni bir hayat keşfettiğim her zaman yanımda olan hep yüzümü
güldüren biricik eşim hayat arkadaşım Gülnur TANRIVERDİ KILIÇ a çok çok
teşekkür ederim

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. HEMOSTAZ.....	2
2.1.1. PRİMER HEMOSTAZ.....	2
2.1.2. SEKONDER HEMOSTAZ.....	3
2.1.2.1. EKSTRİNSİK YOLAK.....	4
2.1.2.2. İNTRİNSİK YOLAK.....	4
2.1.2.3. ORTAK YOLAK.....	4
2.1.3. FİBRİNOLİZİS.....	5
2.1.4. ANTİKOGÜLAN SİSTEM.....	6
2.2. DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON.....	6
2.2.1. DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON İNSİDANSI.....	8
2.2.2. DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON PATOGENEZİ...8	
2.2.3. DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON ETİYOLOJİSİ...11	
2.2.3.1. GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI.....12	
2.2.3.1.1. GESTASYONEL HİPERTANSİYON.....12	
2.2.3.1.2. PREEKLAMPSİ.....12	
2.2.3.1.3. EKLAMPSİ.....12	
2.2.3.1.4. KRONİK HİPERTANSİYON.....12	
2.2.3.1.5. SÜPEREMPOZE PREEKLAMPSİ.....13	
2.2.3.1.6. HELLP SENDROMU.....13	
2.2.3.2. POSTPARTUM KANAMA.....13	
2.2.3.2.1. POSTPARTUM KANAMA İNSİDANSI.....14	
2.2.3.2.2. POSTPARTUM KANAMA ETİYOLOJİSİ VE RİSK	
FAKTÖRLERİ.....	14

2.2.3.2.2.1. TONUS (TONE)	14
2.2.3.2.2.2. DOKU (TISSUE)	16
2.2.3.2.2.3. TRAVMA (TRAVMA)	17
2.2.3.2.2.4. KOAGÜLASYON BOZUKLUKLARI (TROMBİN)	17
2.2.3.3. DEKOLMAN PLASENTA.....	19
2.2.3.4. AMNİYON SIVI EMBOLİSİ.....	19
2.2.3.5. İNTRAUTERİN FETAL KAYIP.....	20
2.2.3.6. SEPSİS.....	20
2.2.4. DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYONDA KLİNİK TABLO.....	20
2.2.5. DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON TANISI.....	23
2.2.6. DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON SKOR SİSTEMLERİ.....	24
2.2.7. DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYONDA TEDAVİ.....	29
2.2.7.1. TRANSFÜZYON TEDAVİSİ.....	29
2.2.7.2. HEPARİN TEDAVİSİ.....	29
2.2.7.3. DOĞAL ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ.....	30
2.2.7.4. ANTİFİBRİNOLİTİK AJANLAR.....	30
2.2.7.5. TEDAVİDE YENİ GELİŞMELER.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	32
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ACOG: Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji

RCOG: İngiliz Kraliyet Obstetri ve Jinekoloji Derneği

SOGC: Kanada Obstetri ve Jinekoloji Derneği

RANZCOG: Avustralya ve Yeni Zelanda Kraliyet Obstetri ve Jinekoloji Derneği

DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon

HMWK: Yüksek molekül ağırlıklı kininogen

TF: Doku faktörü

TPA: Doku plazminojen aktivatörü

TFPI: Doku faktörü yolağı inhibitörü

ISTH: Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Cemiyeti

PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitörü-1

APC: Aktive Protein C

µl: Mikrolitre

ml: mililitre

ITP: İmmün trombositopenik purpura

AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu

SLE: Sistemik lupus eritematozus

ARDS: Akut respiratuar distres sendromu

PT: Protrombin zamanı

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

INR: International normalized ratio

rhAPC: Rekombinan human aktive Protein C

TDP: Taze donmuş plazma

NAPc2: Nematode Anticoagulant Protein c2

JMHW: Japon Sağlık ve Refah Bakanlığı

JAAM: Japon Akut Tıp Derneği

SIRS: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu

TABLO LİSTESİ

TABLO 1. Dissemine intravasküler koagülasyon nedenleri

TABLO 2. Aşırı trombin oluşumunun sonuçları

TABLO 3. Postpartum Kanama Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

TABLO 4. Postpartum Kanamaya Neden Olabilecek Koagülasyon Bozuklukları

TABLO 5. Dissemine intravasküler koagülasyonda tutulan organlar ve klinik

TABLO 6. Dissemine intravasküler koagülasyonda izlenen laboratuvar bulguları

TABLO 7. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Cemiyetinin (International Society of Thrombosis & Hemostasis, ISTH) DİK tanısı skarlama sistemi

TABLO 8. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Cemiyetinin (International Society of Thrombosis & Hemostasis, ISTH) non-overt DİK tanısı skarlama sistemi

TABLO 9. JAAM (Japon Akut Tıp Derneği) DİK tanısı skarlama sistemi

TABLO 10. Dissemine intravasküler koagülasyonda transfüzyon tedavisi

TABLO 11. Aşkar ve aşkar olmayan DİK gruplarının sosyodemografik ve obstetrik özellikleri

TABLO 12. Aşkar ve aşkar olmayan DİK gruplarının klinik özellikleri

TABLO 13. Aşkar ve aşkar olmayan DİK gruplarının laboratuvar özellikleri

TABLO 14. Aşkar ve aşkar olmayan DİK gruplarının perinatal sonuçları

TABLO 15. ISTH DİK skoru ile sosyodemografik veriler, şok indeksi ve transfüzyon miktarı arasındaki ilişkiyi gösteren analiz

TABLO 16. Masif transfüzyonu öngördürmede ISTH DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

TABLO 17. Histerektomi gereksinimini öngördürmede ISTH DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

TABLO 18. Relaparotomi gereksinimini öngördürmede ISTH DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

TABLO 19. Yoğun bakım ihtiyacını öngördürmede ISTH DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

TABLO 20. Histerektomi gereksinimini öngördürmede JAAM DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

TABLO 21. Masif transfüzyonu öngördürmede JAAM DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

TABLO 22. Relaparotomi gereksinimini öngördürmede JAAM DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

TABLO 23. Yoğun bakım ihtiyacını öngördürmede JAAM DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

TABLO 24. Masif transfüzyonu öngörmeye ISTH ve JAAM DİK skorunun rolünü karşılaştıran ROC analizi

TABLO 25. Yoğun bakım ihtiyacını öngörmeye ISTH ve JAAM DİK skorunun rolünü karşılaştıran ROC analizi



ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1. Koagülasyon Kaskadı

ŞEKİL 2. Fibrin Polimerizasyonu

ŞEKİL 3. Fibrinolitik Sistem

ŞEKİL 4. Normal hemostazı oluşturan sistemler

ŞEKİL 5. Dissemine intravasküler koagülasyonda vasküler endotelin rolü

ŞEKİL 6. Dissemine intravasküler koagülasyonda yaygın damar içi pıhtılaşmasının oluşumu

ŞEKİL 7. Masif transfüzyonu öngördürmede ISTH DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

ŞEKİL 8. Histerektomi gereksinimini öngördürmede ISTH DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

ŞEKİL 9. Relaparotomi gereksinimini öngördürmede ISTH DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

ŞEKİL 10. Masif transfüzyonu öngördürmede JAAM DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

ŞEKİL 11. Yoğun bakım ihtiyacını öngördürmede JAAM DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

ŞEKİL 12. Masif transfüzyonu öngörmede ISTH ve JAAM DİK skorunun rolünü karşılaştıran ROC analizi

ŞEKİL 13. Yoğun bakım ihtiyacını öngörmede ISTH ve JAAM DİK skorunun rolünü karşılaştıran ROC analizi

ÖZET

KLİNİĞİMİZDE POSTPARTUM DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON TANISI KONULAN HASTALARIN DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON SKORUNA GÖRE SINIFLANDIRILMASI VE KLİNİK SONUÇLARI

Amaç: Bu çalışmanın amacı kliniğimizde Dissemine intravasküler koagülasyon tanısı konulmuş olgularda dissemine intravasküler koagülasyon skorum sisteminin maternal ve fetal sonuçlarla olan ilişkisini değerlendirmek ve günümüzde yaygın olarak kullanılan iki skorum sistemi olan JAAM ve ISTH'ın olumsuz maternal sonuçları öngördürme karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif çalışmamız, Ocak 2019 ve Haziran 2022 tarihleri arasında SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde doğum yapan ve dissemine intravasküler koagülasyon tanısı alan, 18-45 yaş arasındaki kadınlarda gerçekleştirildi. Hastalar ISTH skorum sistemine göre Aşık (n=50) ve Aşık olmayan (n=50) dissemine intravasküler koagülasyon gruplarına ayrılarak JAAM skoru, maternal ve fetal sonuçlarla ilişkisi karşılaştırıldı.

Bulgular: Aşık ve aşık olmayan dissemine intravasküler koagülasyon gruplarında ISTH ve JAAM skoru istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu. ISTH DİK skorunun 3'ün üzerinde ve JAAM dissemine intravasküler koagülasyon skorunun 4'ün üzerinde olmasının masif transfüzyonu istatistiksel anlamlı olarak öngördüğünü saptandı. ISTH dissemine intravasküler koagülasyon skorunun 3'ün üzerinde olması histerektomi gereksinimini istatistiksel anlamlı olarak öngörmekte iken JAAM dissemine intravasküler koagülasyon skorunun histerektomi gereksinimini öngörmediği ve ISTH dissemine intravasküler koagülasyon skorunun 4'ün üzerinde olması relaparotomi gereksinimini istatistiksel anlamlı olarak öngörmekte iken JAAM dissemine intravasküler koagülasyon skorunun relaparotomi gereksinimini öngörmediği saptandı. Her iki dissemine intravasküler koagülasyon skorunun yoğun bakım ihtiyacını öngördürme gücü bakımından aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

Sonuç: Dissemine intravasküler koagülasyon, obstetrik nedenlere bağlı gelişebilen yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden bir durumdur. Dissemine intravasküler

koagölasyon tanısını tanımlayabilen veya dışlayabilen tek bir test olmadığı için tanıda kullanılan tüm kriterler için bir puanlama sistemi geliştirilmiştir.

Çalışmamız, bu skörlama sistemlerinden ISTH ve JAAM'ın daha aşikar hale gelmeden dissemine intravasküler koagölasyonun neden olabileceği olumsuz maternal sonuçları öngördürmesi bakımından literatüre katkı sağlamaktadır. Ayrıca yaygın olarak kullanılan bu iki skörlama sistemini maternal olaylar açısından karşılaştıran ilk çalışma olması bakımından da önemlidir.

Anahtar Kelimeler: dissemine intravasküler koagölasyon, Skörlama sistemleri, Aşikar ve Aşikar olmayan dissemine intravasküler koagölasyon



ABSTRACT

CLASSIFICATION OF PATIENTS DIAGNOSED WITH POSTPARTUM DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION IN OUR CLINIC ACCORDING TO DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION SCORE AND CLINICAL RESULTS

Objective: The aim of this study is to evaluate the relationship between disseminated intravascular coagulation scoring systems and maternal and fetal outcomes in cases diagnosed with disseminated intravascular coagulation in our clinic, and to compare two widely used scoring systems, JAAM and ISTH, to predict negative maternal outcomes.

Materials and Methods: Our retrospective study was carried out in women aged 18-45 years who gave birth at SBU Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital between January 2019 and June 2022 and were diagnosed with disseminated intravascular coagulation. The patients were divided into Overt (n=50) and Non-Clear (n=50) disseminated intravascular coagulation groups according to the ISTH scoring system, and the JAAM score and its relationship with maternal and fetal outcomes were compared.

Results: The ISTH and JAAM scores were found to be statistically significantly higher in the overt and non-obvious disseminated intravascular coagulation groups. It was determined that an ISTH DIC score above 3 and a JAAM disseminated intravascular coagulation score above 4 predicted massive transfusion with statistical significance. While the ISTH disseminated intravascular coagulation score above 3 predicts the need for hysterectomy with statistical significance, the JAAM disseminated intravascular coagulation score does not predict the need for hysterectomy and the ISTH disseminated intravascular coagulation score above 4 predicts the need for relaparotomy statistically, while the JAAM disseminated intravascular coagulation score predicts the need for relaparotomy found to be unpredictable. There was no statistically significant difference between the two disseminated intravascular coagulation scores in terms of predicting the need for intensive care.

Conclusion: Disseminated intravascular coagulation is a condition with high morbidity and mortality that can develop due to obstetric reasons. Since there is no single test that can define or exclude the diagnosis of disseminated intravascular coagulation, a scoring system has been developed for all criteria used in the diagnosis. Our study contributes to the literature in terms of predicting negative maternal outcomes that may be caused by disseminated intravascular coagulation before ISTH and JAAM, which are among these scoring systems, become obvious. It is also important in that it is the first study to compare these two widely used scoring systems in terms of maternal events.

Keywords: disseminated intravascular coagulation, Scoring systems, Overt and Nontangible disseminated intravascular coagulation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde maternal mortalite ve morbidite oranları gelişmişliği gösteren önemli bir veridir. Genellikle peripartum kanamaya bağlı meydana gelen dissemine intravasküler koagülasyon bu mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir (1). Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) damarlarda fibrin yığıntısı oluşumuna, dolayısı ile kan akımının bozularak, organlara yeterince kan gidememesi sonucu, çoklu organ yetmezliğine neden olan sistemik masif damar içi pıhtılaşmadır. Bu durum, aynı zamanda süregelen pıhtılaşma sonucu trombositler ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimine bunun sonucunda da ağır kanamalara yol açmaktadır. Amniyotik sıvı embolisi, dekolman plasenta, plasenta previa, intrauterin ölü fetüs dissemine intravasküler koagülasyona neden olan başlıca obstetrik durumlardır. Başlıca klinik bulguları: yaygın kanamaya eğilim (hematüri, melena, purpura, enjeksiyon ve diğer girişim yerlerinden sızıntı), dolaşım kollapsı, zayıf deri perfüzyonu, trombotik lezyonlardır. Dissemine intravasküler koagülasyonun teşhisinde genelde kabul edilen kriterler, prokoagülan aktivasyon, fibrinolitik aktivasyon, inhibitör tüketimi ve multiple organ yetersizliğidir (2–4).

Güncel çalışmalar dissemine intravasküler koagülasyon tanısı ve şiddetini belirlemek için çeşitli skollama sistemleri önermişlerdir (5). Bu derece yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir durum olan dissemine intravasküler koagülasyon için bu skollama sistemlerinin değerlendirilmesi ve modifiye edilmesi son derece önemlidir. Bu çalışmada dünya genelinde yaygın olarak kullanılan dissemine intravasküler koagülasyon skollama sisteminin kliniğimizde uygulanabilirliği test edilecek ve bulunan sonuçlar ile modifiye skollama sisteminin önerilmesi sağlanacaktır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEMOSTAZ

Hemostaz intravasküler sistemde kanın akışkanlığını sağlayan antitrombotik faktörler ile vasküler zedelenme durumunda pıhtı oluşumunu sağlayan trombotik faktörlerin birbiri ile denge halinde bulunmasıdır. Vasküler zedelenme durumunda ilk önce vazokonstriksiyon oluşur ve trombositler bu alanda toplanarak trombosit tıkaçını oluşturur, buna primer hemostaz adı verilir. Ardından plazmada bulunan prokoagülan faktörlerin aktivasyonu ile koagülasyon yani fibrin pıhtısı oluşur ve buna da sekonder hemostaz adı verilir. Son olarak ise yeniden epitelizasyonu sağlanan iyileşen dokuda fibrin pıhtısının yıkılma aşaması olan fibrinoliz gerçekleşir.

Hemostazdaki temel amaç sağlıklı vasküler dokuda kan akımının sağlıklı bir şekilde sağlanması iken, zedelenmiş vasküler dokularda ise bunu onarıp endotelial yapının iyileşmesini ve vasküler sistemin devamlılığını sağlamaktır. Bu sistemdeki fonksiyon bozukluğu kanama diyatezine, sistemin aşırı aktive olması ise intravasküler koagülasyon ve tromboz oluşumuna neden olur (6).

2.1.1. PRİMER HEMOSTAZ

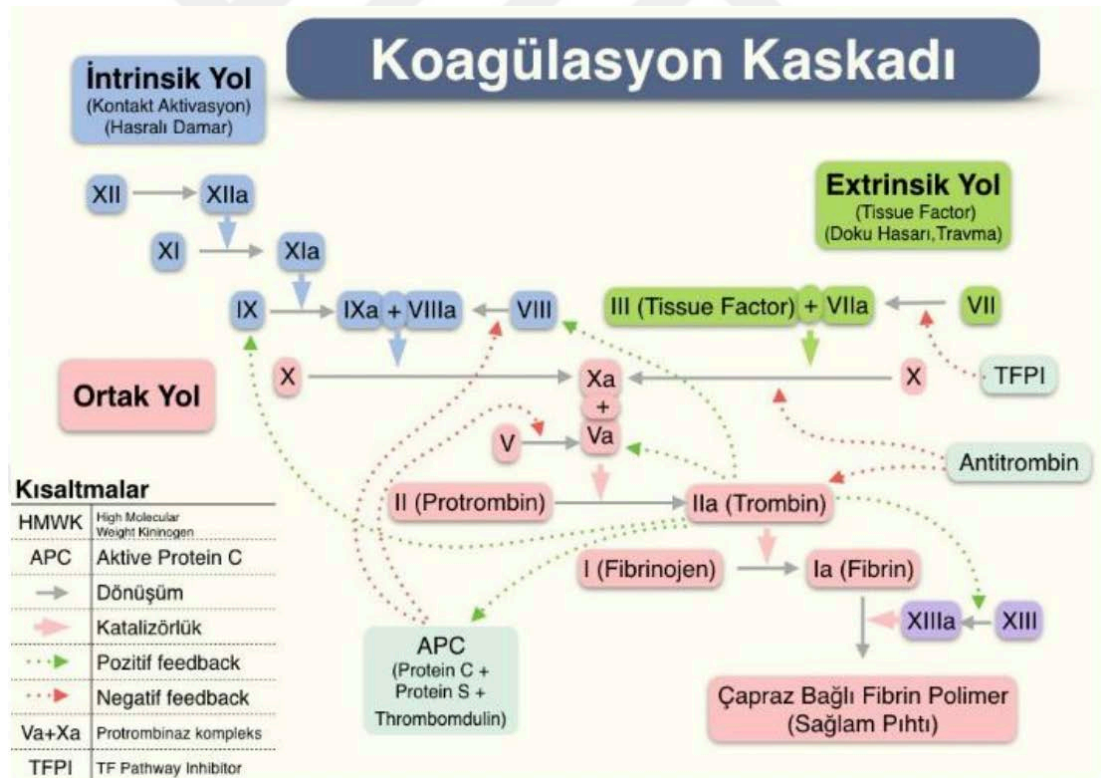
Vasküler sistemdeki zedelenme sonucu hızla başlayan ve primer trombotik tıkaçın oluşmasına kadar gerçekleşen olaylar bütününe primer hemostaz adı verilir. İlk olarak mekanik, nöronal ve kimyasal uyarılar sonucunda vazokonstriksiyon oluşur, böylelikle hem kan akımının azalması ile kanama miktarı azalır, hem de koagülasyon için gerekli hücre ve faktörlerin ortamda birikmesi sağlanır. Böylelikle ikinci basamak olan trombositlerin adezyonu sonucu trombin tıkaçı oluşur.

Vasküler zedelenme sonucu endotelial hücrelerden salınan von Willebrand faktörü ortama trombosit göçünü sağlar. Zedelenme sonrası açığa çıkan subendotelial kollojenler ile trombositlerin yüzey reseptörleri arasında adezyon gerçekleşir. Adezyon sonucu aktive olan trombositlerin alfa granüllerinden salınan von Willebrand faktör diğer trombositlerinde adezyonuna sebep olur. Trombositlerin delta granüllerinden salınan serotonin, epinefrin, adenin nükleotidleri ve kalsiyum ise vazokonstriksiyonun devamını sağlar. Adenin nükleotidleri trombosit iç yüzeyindeki

glikoprotein 2b/ 3a reseptörünü açığa çıkartır ve fibrinojen bu reseptöre bağlanarak trombosit agregasyonunu sağlar ve primer trombosit tıkaçı oluşur (6).

2.1.2. SEKONDER HEMOSTAZ

Koagülasyon fazı olarak da adlandırılan sekonder hemostazda fibrinojen fibrine dönüştürülür ve primer hemostaz sonucu oluşan zayıf trombotik tıkaç fibrin ağı ile sağlamlaştırılır. Primer hemostaz kapiller ve küçük damar zedelenmelerinde yeterli iken, daha büyük damar zedelenmelerinde sekonder hemostaz ile pıhtılaşma sistemi aktive olur. Sekonder hemostazı sağlayan koagülasyon kaskadı ekstrasik yolak, intrinsik yolak ve ortak yolaktan oluşur. Ekstrasik yolak hızla devreye girer ve sekonder hemostazı başlatır. Ekstrasik ve intrinsik yolakların aktivatörleri ve görev alan proteinleri farklıdır, fakat her iki yolak bir noktada birleşip ortak yolak adını alarak trombin ve fibrin oluşumunu sağlar (7).



Şekil 1. Koagülasyon Kaskadı

2.1.2.1. EKSTRİNSİK YOLAK

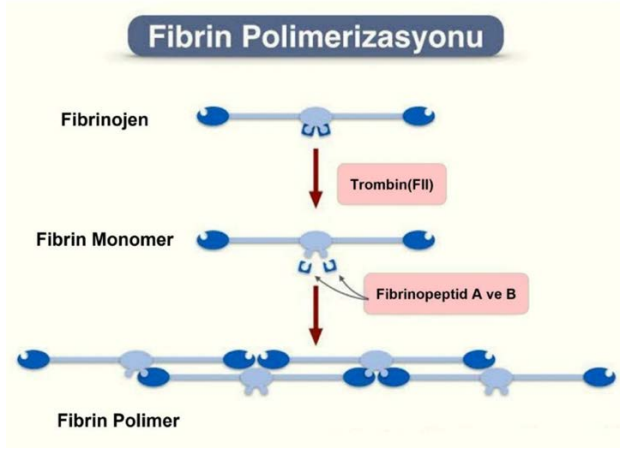
Koagölasyon kaskadının aktive olmasına sebep olan bir endotel hasarı meydana geldiğinde bir transmembran proteini olan Faktör III'ün (Doku faktörü) glikozillenmiş aminoasit kısmı meydana çıkar ve dolaşımda bulunan faktör VII ile bağlanarak aktif bir kompleks oluşturur, bu ekstrinsik yolağı başlatan adımdır. Kalsiyum yani Faktör IV, bu aktif komplekse katılarak Faktör X'un aktive olmasını sağlarken, eş zamanlı olarak aktive Faktör VII intrinsik yolakta bulunan Faktör IX'un aktive olmasını sağlayarak koagölasyon kaskadının bu kolunun da devam etmesini sağlar (7).

2.1.2.2. İNTRİNSİK YOLAK

Vasküler zedelenme sonrası ortaya çıkan fosfolipitlerin oluşturduğu anyonik yapılar Faktör XII'yi aktifleştirerek intrinsik yolağın aktive olmasını sağlar. Aktive Faktör XII, yüksek molekül ağırlıklı kininojen (high molecular weight kininogen, HMWK) ve Faktör XI ile bir kompleks oluşturarak prekallikreinin kallikreine dönüşümünü sağlar. Hem kallikrein hem Faktör XI, pozitif feedback etki ile Faktör XII'nin daha çok aktive olmasına neden olur. Aktive olan Faktör XI, Faktör IX'un aktive olmasını sağlar. Aktive Faktör IX, kofaktör olarak görev alan Faktör VIII ile birlikte Faktör X'u aktifleştirir ve ortak yolak aktive olmuş olur (7).

2.1.2.3. ORTAK YOLAK

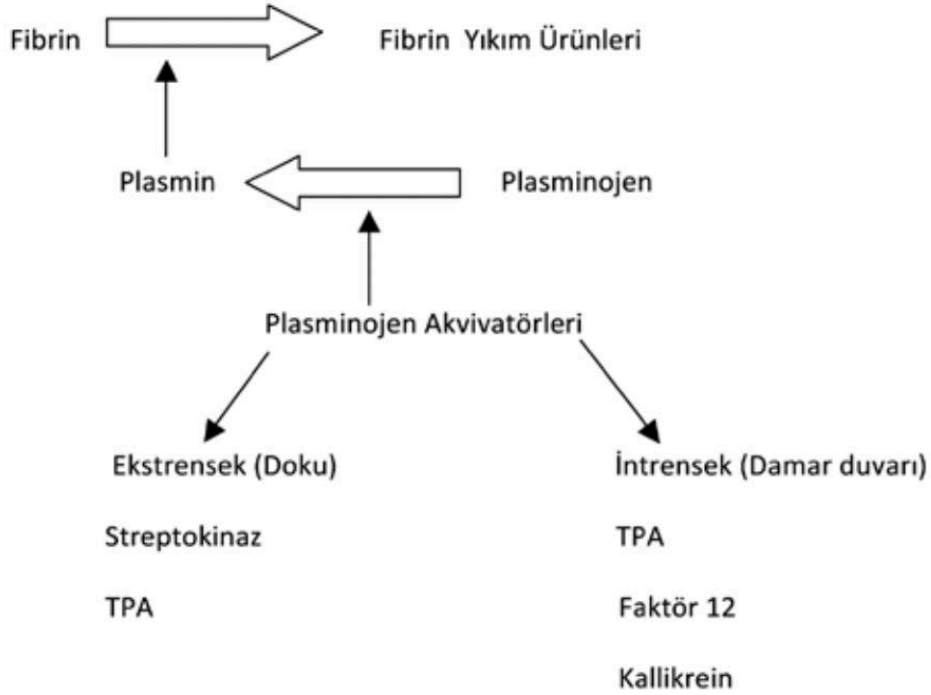
Ekstrinsik ve intrinsik yolaklar birleşerek ortak yolağı oluşturur, ortak yolağın amacı protrombinin trombine dönüştürülmesi ve daha sonra fibrin tıkaçı oluşturulmasıdır. Trombin, serin proteaz grubunun bir üyesidir ve fibrin tıkaçı oluşturulmasında, koagölasyon sisteminin inhibisyonunda, inflamasyon ve yara iyileşmesinde görev almaktadır. Ortak yolakta aktifleşen Faktör X, aktive Faktör V ile birlikte proteolitik aktiviteyle protrombinin trombine dönüşmesini sağlar. Trombin fibrinojenin fibrin monomerlerine dönüşmesini sağlar ve eş zamanlı olarak Faktör XIII'ü de aktifleştirir. Aktive olan Faktör XIII fibrin monomerlerinin kuvvetli bir fibrin pıhtısı oluşturmasını sağlar. Sonuç olarak, bu üç yolakta gerçekleşen olaylar sonucunda çapraz bağlı sağlam bir fibrin ağı oluşturulur (7).



Şekil 2. Fibrin Polimerizasyonu

2.1.3. FİBRİNOLİZİS

Plazminojen, çeşitli intrensek ve ekstrinsek aktivatörler (streptokinaz, Doku plazminojen aktivatörü, kallikrein..) tarafından aktive olarak plazmine dönüştürülür. Aktive plazmin fibrin pıhtısı oluşumu sonrası görevini tamamlamış olan fibrinin proteolitik aktivite ile fibrin yıkım ürünü olan D-dimere dönüşümünü sağlar (8).



Şekil 3. Fibrinolitik Sistem

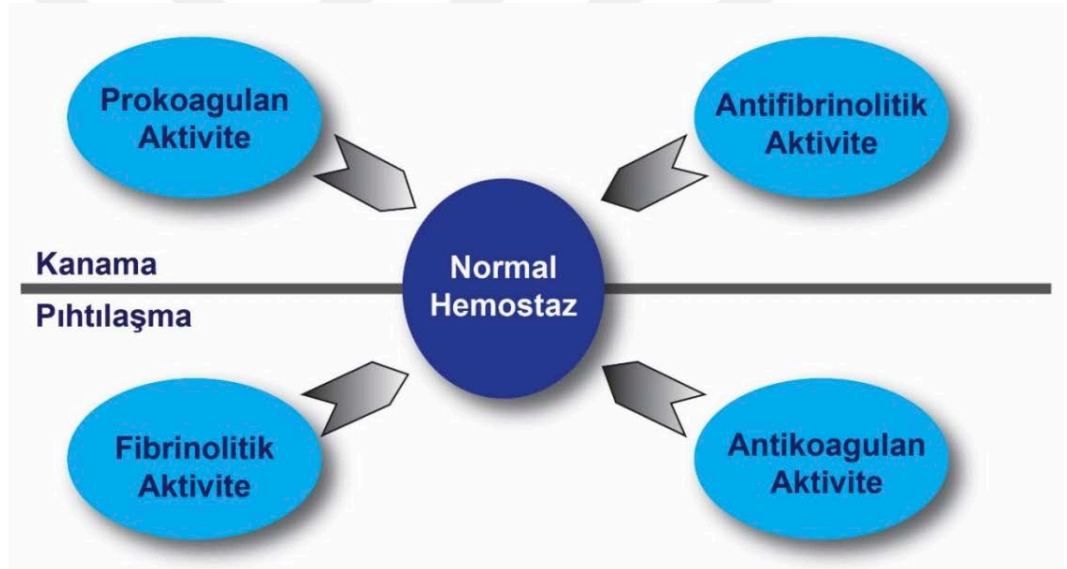
2.1.4. ANTİKOAGÜLAN SİSTEM

Vasküler zedelenme sonucu aktive olan koagülasyon kaskadının gereksiz pıhtı oluşumunu engellemek için çeşitli inhibitör mekanizmalar da mevcuttur.

Sekonder hemostazda görev alan ekstrinsik yolağın başlangıcında salınan doku faktörü yolağı inhibitörü (tissue factor pathway inhibitor, TFPI), doku faktörü ve Faktör VII' nin oluşturduğu kompleksi inhibe ederek koagülasyon sistemini kontrol altına alır.

Aktive trombin, trombomodülin ile kompleks oluştur ve kofaktör Protein S ile birlikte Protein C' nin aktive olmasını sağlar. Aktive Protein C ise Faktör V ve Faktör VIII'i inhibe eder, böylelikle koagülasyon sisteminin etkilerini azaltır.

Antitrombin 3 ise trombinin oluşması ile aktifleşir ve Faktör X ile trombinin geri dönüşümsüz inhibisyonuna neden olur (8).



Şekil 4. Normal hemostazı oluşturan sistemler

2.2. DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON

Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK); vücuttaki tüm sistemleri ilgilendiren, normal hemostazı oluşturan sistemler arasındaki dengesizlik nedeniyle tromboz ve kanama ile karşımıza çıkan bir olaydır. Tüketim koagülopatisi ya da defibrinasyon sendromu olarak da bilinmektedir. Dissemine intravasküler koagülasyon kendi başına bir hastalık değil iken çeşitli vücut sistemlerinde gelişen hastalıkların bir sonucu olarak karşımıza çıkan bir komplikasyondur.

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Cemiyetine göre (International Society of Thrombosis & Hemostasis, ISTH) DİK, çeşitli sebepler sonucu meydana gelen özel bir odak noktası olmaksızın koagülasyon kaskadının aktifleşmesiyle karakterize edinsel bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (9).

Dissemine intravasküler koagülasyon gelişme sürecinde koagülasyon kaskadının aktifleşmesine neden olan doku faktörü, kanser prokoagülanı gibi maddeler dolaşımında artar ve bu karşımıza kontrolsüz uyarılar sonucu vasküler alanda fibrin oluşumunun artması ve oluşan fibrin pıhtılarının vasküler alanda tıkanıklıklara yol açması, koagülasyon kaskadında rol oynayan faktörlerin azalması ve hayati tehdit taşıyan kanamaların oluşması, oluşan fibrinin yıkılması ve sonuç olarak uç organlarda hasarlanma olarak çıkmaktadır (10,11).

Pıhtılaşma faktörlerinin ve trombositlerin tüketilmesi ile karşılaştığımız kanama genellikle DİK' in ilk bulgu olmasına rağmen, mortalite ve morbiditenin ana nedeni ise oluşan mikrovasküler trombozistir (12).

Dissemine intravasküler koagülasyon sebepleri arasında sepsis, travma, maligniteler, çeşitli immünolojik hastalıklar, toksik nedenler, transfüzyonla ilişkili nedenler olsa da günümüzde DİK gelişme nedenleri arasında en sık durulan konulardan biri de obstetrik komplikasyonlardır.

Tablo 1. Dissemine intravasküler koagülasyon nedenleri

• Sepsis veya şiddetli enfeksiyon • Travma ve organ zedelenmesi • Hematolojik maligniteler • Solid tümörler • Myeloproliferatif hastalıklar • Ablasyo plasenta • Amniyotik sıvı embolizmi • Ölü fetus • Pre-eklampsi	• Vasküler anormallikler • Büyük hemanjiomlar • Vasküler anevrizmalar • Şiddetli karaciğer hastalığı • Toksik ve immülojik nedenler • Yılan sokması • Keyif verici ilaç kullanımı • ABO transfüzyon uyumsuzluğu • Transplantasyon rejeksiyonu
--	---

Dissemine intravasküler koagülasyon çok eski yıllardan beri bilinen fakat net tanımı yapılamayan, yıllardır morbidite ve mortalitesi çok yüksek olan, tanı ve

tedavisinde çok sayıda çalışmaların yapıldığı bir sendrom olmakla beraber günümüzde hala DİK kliniği ve tedavisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir ve büyük bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır (13).

2.2.1. DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON İNSİDANSI

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Cemiyeti (International Society of Thrombosis & Hemostasis, ISTH) 2001 yılında DİK tanı kriterleri yayınlanmıştır (14). DİK özellikle yoğun bakımlarda yatan hastalarda daha çok görülmekle beraber hastanede yatan hastaların %1'inde karşılaştığımız bir olaydır (15). Muhtemelen DİK insidansı, tahmin edilen ya da laboratuvar değerleri ile kayıt altına alınandan çok daha fazladır. Çünkü klinik olarak saptanan kanama ve trombozun derecesi anormal laboratuvar değerleri ile her zaman orantılı değildir. Erişkinlerde ise özellikle kadınlarda obstetrik komplikasyonlar en sık karşılaştığımız DİK sebebidir (16).

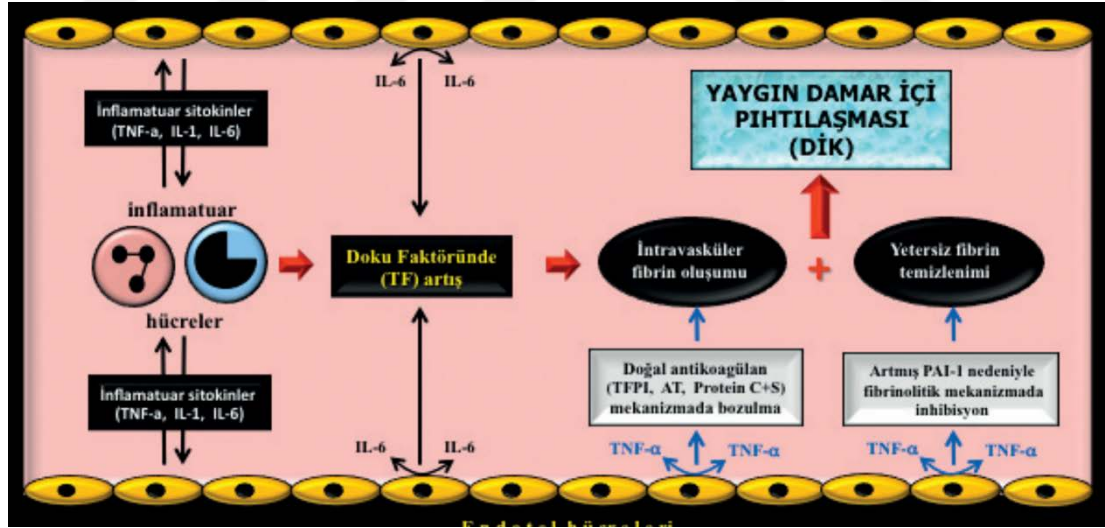
2.2.2. DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON PATOGENEZİ

Dissemine intravasküler koagülasyon kliniğinden asıl sorumlu tutulan olay aşırı trombin oluşumudur. Sepsis, obstetrik sebepler, travma gibi DİK'e neden bir olay sonucu, damar zedelenmesi sonrası pıhtı oluşumundaki gibi vasküler endotel hücrelerinden salınan TNF- alfa, IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin etkisi ile doku faktörü (tissue faktör, Faktör III) açığa çıkar ve koagülasyon kaskadının aktifleşmesine neden olur. Vasküler endotel hücrelerinin uyarılmasına inflamasyon sonucu ortamda sayısı artan makrofaj hücrelerinin de etkili olduğu görülmüştür. Aynı zamanda glikozaminoglikanların üretimindeki azalmaya bağlı olarak bundan oluşan antitrombin III ve doku faktörü yolu inhibitörü (tissue factor pathway inhibitör, TFPI) gibi doğal antikoagülanlarda azalma görülmektedir. Fibrinolitik mekanizmalar endotel hücrelerinden plazminojen aktivatör inhibitör-1 (plasminogen activator inhibitör-1, PAI-1)'in fazla salgılanması sonucu inhibe olur. Etkilenen tüm bu mekanizma sonucu ortamda aşırı trombin oluşur ve vasküler zedelenme olmaksızın ortamda mikrotrombozlar ve yaygın damar içi pıktılaşma görülür (17).

Tablo 2. Aşırı trombin oluşumunun sonuçları

Olay	Sonuç
Fibrinojenin fibrin dönüşümü	Tromboz ve koagülasyon faktörlerinin tüketimi
Trombositlerin aktivasyonu	Trombositopeni
Faktör V, VIII, IX ve XII'nin aktivasyonu	Tromboz ve koagülasyon faktörlerinin tüketimi
Protein C'nin aktivasyonu	Faktör V, VIII ve sonuçta Protein C'nin tüketimi
Endotel hücrelerin aktivasyonu	Doku faktörünün salınımı
Fibrinolizin aktivasyonu	Pıhtı yıkımı ve fibrinojenin tüketimi

Dissemine intravasküler koagülasyon sürecinde bazı olaylar devamlı olarak birbirini izler ve bu da mevcut durumun ağırlaşmasına neden olur: fibrinojenin devamlı fibrine dönüştürülür, trombositler aktive olur ve tüketilir, Faktör V ve VIII aktive olur, Protein C aktive olarak Faktör Va ve Faktör VIIIa'yı inaktive eder, endotel hücreleri sürekli uyarılır ve fibrinolitik sistem aktive olur (17).



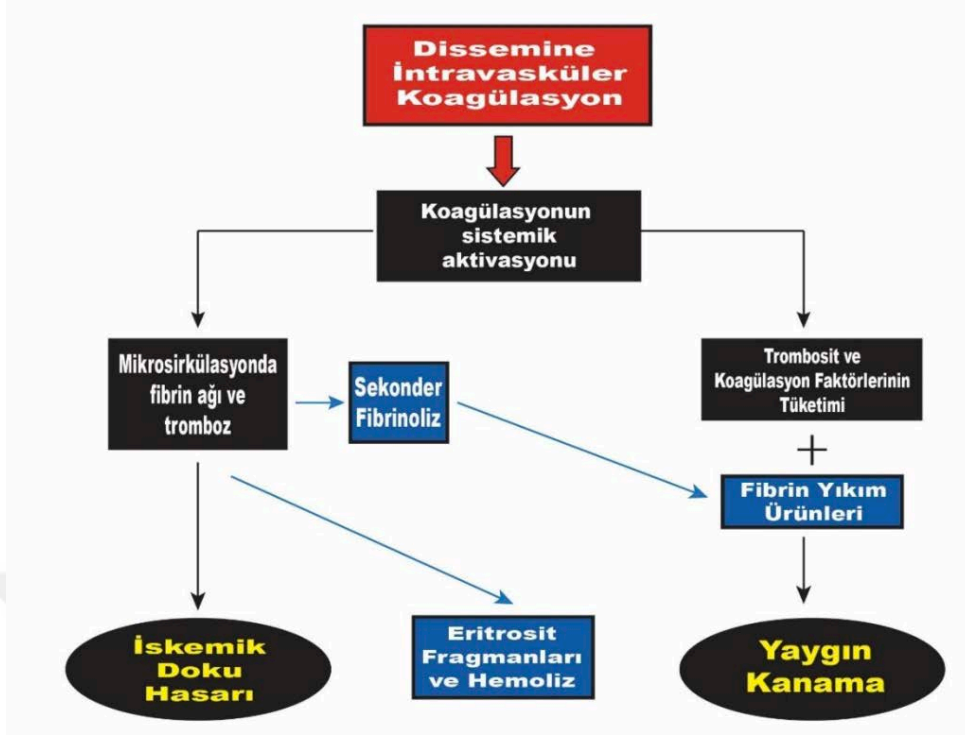
Şekil 5. Dissemine intravasküler koagülasyonda vasküler endotelin rolü

Fibrinojenin devamlı fibrine dönüştürülmesi sonucunda ortamda miktarı artan fibrin monomerleri tromboza neden olur. Oluşan trombozlar normalde trombolitik sistem ile ortadan kaldırılırken, vücuttaki ek bir patoloji durumunda (örneğin kanser) karşımıza arteriyel veya venöz tromboz olarak gelebilir (17).

Dissemine intravasküler koagölasyon sürecinde trombositler çok fazla tüketilir ve trombositopeniyle karşılaşırız. Bunun sebebi trombositlerin membranlarında bulunan trombin reseptörlerinin bu süreçte aktivasyonunun artması, aktive olan trombositlerin tüm içeriklerini salgılaması ve trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olmasıdır. Aynı zamanda ortamda artan fibrin yıkım ürünleri de trombositlerdeki glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanarak trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (17).

Dissemine intravasküler koagölasyon gerçekleşmesiyle, prokoagöl faktörlerden V, VIII, XI ve XII hızla aktive olarak tromboz oluşumuna neden olurken aynı zamanda aşırı kullanımları nedeniyle hızla ortamda miktarları azalır. Fibrinojen Faktör XIII tarafından bağlanarak ortamdan uzaklaştırılırken, antitrombin ve Protein C de hızla tüketilir. Prokoagöl faktörlerin ve antitrombinin miktarının azalması klinikte karşımıza trombozlar ve kanama diyatezi olarak çıkmaktadır (17).

Prokoagöl aktivite 3 antikoagöl yol tarafından kontrol edilmektedir. Bunlar; antitrombin, Protein C ve doku faktörü yolağı inhibitörüdür (tissue factor pathway inhibitor, TFPI). DİK tablosunda her 3 yolun da fonksiyonlarında bozulma olduğunu görmekteyiz. Endoteldeki aktivasyon sonucu Protein C'nin reseptörü olan trombomodülinin yapımı azalır, Protein C'nin aktivasyonu azalır, yeteri kadar aktive Protein C (APC) üretilemez ve Protein C Faktör Va ve VIIIa'yı yeterince inhibe edemediğı için tromboz oluşumu artışla sonuçlanır. Yine endoteldeki aktivasyon sonucu yeterince glikozaminoglikan üretilemez, bu da antitrombin aktivitesinde azalmaya ve Faktör IIa ve Xa'nın yeterince inhibe edilememesi sonucu tromboz oluşumunda artışa neden olur. Doku faktörü yolağı inhibitörü (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) miktarının az olması doku faktörünün devamlı üretilmesi sonucu tromboz oluşumunun artışıyla seyreder (17).



Şekil 6. Dissemine intravasküler koagülasyonda yaygın damar içi pıhtılaşmasının oluşumu

Dissemine intravasküler koagülasyon patogeneğinde devreye giren bu mekanizmalar; sürekli tromboz oluşumu, fibrinolitik sistemin aşırı aktivasyonu sonucu hipofibrinojemi ve prokoagülan faktörlerin aşırı kullanılmasına bağlı olarak kanama diyatezine sebep olur. Fibrinolitik aktivite sonucu artan fibrin yıkım ürünleri trombin aktivasyonuna ve trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olarak tabloyu daha da ağırlaştırmaktadır (17). Patogenez de göz önüne alındığında dissemine intravasküler koagülasyon bir klinikopatolojik sendrom olduğu görülmektedir.

2.2.3. DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON ETİYOLOJİSİ

Dissemine intravasküler koagülasyon kendisi bir hastalık olmayıp altta yatan başka bir hastalık ya da patolojilerin bir sonucudur. Endotelial hasara sebep olan hipoksi, asidoz, travma, yanık vs. gibi patolojik durumlar dissemine intravasküler koagülasyona neden olabilir. Erişkinlerde dissemine intravasküler koagülasyon etiolojisinde rol alan en sık sebepler obstetrik komplikasyonlar, miyokard infarktüsü ve karsinomlardır (18).

Gebelik nedenli dissemine intravasküler koagülasyon gelişiminde sepsis durumu, septik abortlar, intrauterin fetal kayıplar, amniyon sıvı embolisi, plasenta dekolmanı, gebelikte görülen hipertansif hastalıklar (preeklampsi, eklampsi, HELLP), gebeliğin akut yağlı karaciğeri ve postpartum kanama gibi sebepler rol almaktadır.

2.2.3.1. GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI

Gebelikte görülen hipertansif hastalıklar gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, kronik hipertansiyon, kronik hipertansiyon zemininde gelişen süperempoze preeklampsi ve Hellp Sendromu olarak gruplara ayrılır.

2.2.3.1.1. GESTASYONEL HİPERTANSİYON: Daha önceden tansiyon yüksekliği olmayan bir gebede, 20. gebelik haftası sonrasında oluşan proteinüri olmaksızın ve iki kez en az 4 saat arayla yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması olarak tanımlanmaktadır. Bu grupta postpartum dönemde 12. haftadan önce kan basıncının normal değerlere dönmesi ile tanı kesinleştirilir. Gestasyonel hipertansiyonun yaklaşık yarısında sonradan preeklampsi başlar (19).

2.2.3.1.2. PREEKLAMPSİ: Daha önceden tansiyon yüksekliği olmayan bir gebede, 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan proteinürinin eşlik ettiği ya da proteinüri olmadığında uç organ disfonksiyon bulguları ya da semptomlarının eşlik ettiği ve iki kez en az 4 saat arayla yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması olarak tanımlanır (19).

2.2.3.1.3. EKLAMPSİ: Gebeliğin hipertansif hastalıklarında eşlik eden başka bir sebep olmaksızın (serebral enfarkt, epilepsi, akut kafa içi kanama, nöbete sebep olabilecek ilaç kullanımı) hayati tehdit yaratan, yeni başlangıçlı, fokal/ multifokal ya da tonik klonik nöbetler olarak tanımlanmaktadır. Doğumdan önce ve doğum esnasında olabildiği gibi nöbetlerin 1/3'ü postpartum ilk 48 saatte olabilir (19).

2.2.3.1.4. KRONİK HİPERTANSİYON: Daha önceden bilinen hipertansiyon tanısı olan ve/ veya 20. Gebelik haftasından önce yapılan en az iki ölçümde sistolik kan

basıncı ≥ 140 mmHg ve/ veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg üzerinde olması ya da postpartum 12. haftadan sonra hipertansif durumun devam etmesidir (19).

2.2.3.1.5. SÜPEREMPOZE PREEKLAMPSİ: Kronik hipertansiyonu olan gebede, gebeliğin 20. haftasından sonra preeklampsi oluşmasıdır. Kronik hipertansiyonu mevcut olanlarda süperempoze preeklampsi gelişme ihtimali daha fazladır. Daha erken ve şiddetli bir başlangıcı olması kötü maternal ve perinatal sonuçlara neden olabilir (19) .

2.2.3.1.6. HELLP SENDROMU: Hemoliz , karaciğer enzim değerlerinde yükseklik ve serum platelet değeri düşüklük ile laboratuvara yansıyan, yüksek maternal morbidite ve mortalite ile seyir eden şiddetli bir preeklampsiktir. Hastaların % 15'inde hipertansiyon ve proteinüri olmadan atipik bir başlangıç gösterebilir (19).

2.2.3.2. POSTPARTUM KANAMA

Yakın döneme kadar postpartum kanama, vajinal doğum sonrası 500 ml, sezaryen doğum sonrası 1000 ml'den fazla kanama meydana gelmesi olarak tanımlanmaktaydı. Ancak bu tanım artık geçerli değildir. Çeşitli klavuzlara göre postpartum kanamanın güncel tanımları şu şekildedir;

Dünya Sağlık Örgütü (WHO): Doğumdan sonraki ilk 24 saat içerisinde 500 ml ve üzerindeki kanamalardır. 1000 ml ve üzeri kanamalar ise şiddetli postpartum kanama olarak adlandırılır (20).

Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG): Doğumun şekline bağımsız, doğum sonrası ilk 24 saatte; 1000 ml ve üzerindeki veya hipovolemi semptom ve bulgularının görülmesine yol açan kanamalardır (21).

İngiliz Kraliyet Obstetri ve Jinekoloji Derneği (RCOG): Doğum sonrası ilk 24 saatte 500 ml ve üzerindeki kanamalardır. 500-1000 ml arası kanamalar minör, 1000-2000 ml arası kanamalar orta derece majör, 2000 ml üzeri kanamalar ise ciddi majör kanama olarak sınıflandırılır (22). Kanada Obstetri ve Jinekoloji Derneği (SOGC): Hastanın hemodinamik stabilitesini tehdit eden miktardaki kanamalardır (23). Avustralya ve Yeni Zelanda Kraliyet Obstetri ve Jinekoloji Derneği (RANZCOG):

Puerperium döneminde meydana gelen 500 ml ve üzerindeki kanamalardır. 1000 ml ve üzeri kanama miktarı ise ciddi postpartum kanama olarak adlandırılmaktadır (24).

Postpartum kanamalar, kanamanın oluş zamanına göre doğum sonrası ilk 24 saatte olan kanamalar erken postpartum kanama, 24 saat ile 6 hafta arasında olan kanamalar ise geç postpartum kanama olarak sınıflandırılır (21).

2.2.3.2.1. POSTPARTUM KANAMA İNSİDANSI

Postpartum kanama insidansı, dünya genelinde ülkelere göre değişik tanı kriterleri ve değişik kanama miktarı tanı yöntemleri sebebiyle farklılıklar göstermektedir. Postpartum kanama insidansı tahmini kan kaybı miktarını göz önüne alan çalışmalara göre %1-3 aralığında iken, kantitatif ölçümlerle kan kaybı miktarının hesaplandığı çalışmalarda oran %10 olarak bulunmuştur (25–27). Bu durum, tahmini kan kaybı miktarını göz önüne alındığında postpartum kanamanın asıl olduğundan daha az tanı alabileceğini göstermektedir. Postpartum kanama insidansı, çalışmaların yapıldığı ülkelere göre farklılık gösterir. Gelişmiş ülkelerde oranlar daha düşüktür. Ülkemizde postpartum kanama insidansı, geçmiş yıllardaki bir çalışmada %3,5 olarak belirlenmiştir (28). Son yıllarda tüm dünyada sezaryen ile doğum oranlarının artmasıyla, plasenta invazyon anomalileri artarak postpartum kanama insidansını da artırmıştır (29).

2.2.3.2.2. POSTPARTUM KANAMA ETİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Postpartum kanama etiolojisinde dört ana neden suçlanmaktadır:

1. Tonus (Tone)
2. Doku (Tissue)
3. Travma (Travma)
4. Kanama Bozuklukları (Trombin)

2.2.3.2.2.1. TONUS (TONE)

Postpartum kanamanın en sık sebebi (%70-80) uterus atonisidir. Uterin atoni doğumun 3. evresinde uygulanan uterin masaja ve uterotoniklerin kullanılmasına rağmen uterin kontraksiyonunun sağlanamaması ve vajinal kanama olmasıdır. Uterin atoninin en önemli risk faktörleri önceki doğumda postpartum kanama öyküsü olması

ve uzamış doğumdur. Diğer risk faktörlerinden bazıları ise şunlardır: uzamış oksitosin kullanımı, yüksek parite, koryoamniyonit, genel anestezi, çoğul gebelik, polihidroamnios, makrozomi. Bu risk faktörlerine sahip hastalar doğumda ve postpartum dönemde gerekli tedbirler alınarak çok dikkatli izlenmelidirler. Uterin inversiyonun ise insidansı düşük olsa da hayatı tehdit eden bir uterin atoni nedenidir. İnversiyonun en sık nedeni özellikle fundal yerleşimli plasentanın kontrolsüz kord traksiyonudur. Kanama, hipovolemik şok ve pelvik ağrı semptomları olan bir hastanın bimanuel muayenesinde vajende yumuşak, kanamalı bir kitle varlığında hemen akla gelmelidir. Hızla tanı konulup müdahale edilmelidir, aksi durumda %15 civarında hipovolemik şok ve maternal ölüm meydana gelebilir (30,31).

Tablo 3. Postpartum Kanama Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

ETİYOLOJİ	PRİMER PROBLEM	RİSK FAKTÖRLERİ
Uterin Atoni	Atonik Uterus Artmış Uterus Distansiyonu Fibroid Uterus Uterus İnversiyonu	Uzamış oksitosin kullanımı Yüksek parite Koryoamniyonit Genel anestezi Çoğul gebelik Polihidroamnios Makrozomi Çok sayıda uterin fibroid Aşırı umbilikal kord traksiyonu Kısa umbilikal kord Fundal plasenta
Genital Sistem Travması	Epizyotomi Servikal, Vajinal ve Perineal Laserasyonlar Uterin Rüptür	Operatif vajinal doğum Hızlı doğum
Plasental Faktörler	Plasenta Retansiyonu Plasenta Akreata	Plasenta süksentriata Geçirilmiş uterin cerrahi Doğumda inkomplet plasenta
Koagülasyon Bozuklukları	Preeklampsi Kalıtsal Pıhtılaşma Faktörü Eksikliği Şiddetli Enfeksiyon Amniyotik Sıvı Embolisi Aşırı Kristalloid Replasmanı Teröpatik Antikoagülasyon	Anormal morarma Peteşi Fetal ölüm Plasenta dekolmanı Ateş, sepsis Hemoraji Geçerli tromboemboli tedavisi

2.2.3.2.2.2. DOKU (TISSUE)

Plasentayla ilişkili anormal durumlar postpartum kanamanın diğer bir sık görülen sebebidir. Bunlar doğum sonrasında plasental dokuların uterustan tamamen atılamaması (plasenta retansiyonu), plasentanın servikal osu kapatması ya da plasentanın servikal osa yakın yerleşimi (plasenta previa) ve plasental adezyon anomalileridir.

Plasenta Retansiyonu: Doğum sonrası plasenta ve eklerinin otuz dakika geçmesine rağmen tam ayrılmamasıdır. Bilinen en önemli risk faktörleri plasenta retansiyonu öyküsü, geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü, erken doğum, 35 yaşından büyük olmaktır. Bazı plasentalar serviksin kapanması nedeniyle bazıları da kendiliğinden ayrılamadığı için dışarı atılamazlar. Ancak, bir kısmı da myometriuma invaze olmuştur, buna plasenta adezyon anomalisi denilir. Doğum sonrası plasenta dikkatli şekilde kontrol edilmelidir. Kavitede kalan doku şüphesi varlığında ultrason ya da intrauterin manuel değerlendirme yapılmalıdır. Ultrasonda hiperekojen kitle olması, bizi plasenta retansiyonu açısından şüphelendirmelidir (32,33).

Plasenta Previa: Plasenta previa, viabilite sınırına gelmiş bir gebede plasentanın internal servikal os üzerinde veya yakınında yerleşmesidir. Plasenta Previa Fetal Görüntüleme Çalıştayı'nda önerilen güncel sınıflamaya göre:

- Plasenta Previa: İnternal servikal osun tamamen ya da kısmen plasenta ile kapalı olması
- Aşağı yerleşimli Plasenta: Plasentanın uterin alt segmentte, kenarının internal osa 2 cm'den yakın olacak şekilde yerleşmiş olması

Plasenta previanın kesin tanısı 28-32. haftalarda transvajinal ultrason ile konulur. Çünkü ilk iki trimester ultrasonlarında plasenta previa tanısı alan hastalar, 28-32. haftalar arasında tekrar değerlendirildiğinde %90'ında plasentanın yukarı migrasyonu sebebiyle artık plasenta previa olmadıkları farkedilmiştir (32,33).

Plasenta Adezyon Anomalileri: Desidua bazalisin kısmen ya da tamamen yokluğu sebebiyle plasentanın myometriuma anormal şekilde yapışmasıdır. Bilinen önemli risk faktörleri geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü, plasentanın elle halası, histereskopik cerrahi öyküsü, in vitro fertilizasyon öyküsü, kemoterapi tedavisi, radyasyon tedavisi, bikornu uterus varlığı, ileri anne yaşı, adenomyozis mevcudiyeti, submukoz myom varlığı, uterin küretaj öyküsü, rahim içi araç kullanımıdır (34).

İnsidansı sezaryen oranlarının artmasına bağlı olarak artmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre sırasıyla birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci sezaryende plasenta adezyon anomalisi riski % 3, % 11, % 40, % 61 ve % 67 olarak saptanmıştır (35).

2.2.3.2.2.3. TRAVMA (TRAVMA)

Travma nedenli kanamalar alt genital sistemin laserasyonları, uterin rüptür ya da cerrahi insizyonların uzamasına bağlı olarak gelişebilir. Genital sisteme bağlı travmalar kendiliğinden gelişebileceği gibi doğum esnasındaki müdahalelerden de kaynaklanabilir. Postpartum kanaması olan ve kontrakte uterusu olan bir hastanın serviks, vajen ve perinesi dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (36).

Uterus Rüptürü: Gebelik ya da doğum esnasında uterusun myometrium ve seroza tabakalarının komplet ya da inkomplet yırtılmasıdır. Gebelikte uterus kanlanması artmış olduğu için hızlı bir klinik seyirle ortaya çıkıp anne ve fetus için yüksek mortalite ve morbidite riski oluşturmaktadır. Uterus rüptüründen şüphelenildiğinde, hemodinamik olarak stabil olmayan veya fetal durumda belirgin distress bulguları olan gebelerde doğum acil olarak gerçekleştirilmelidir (37).

2.2.3.2.2.4. KOAGÜLASYON BOZUKLUKLARI (TROMBİN)

Doğal hemostatik denge gebelikte hiperkoagülabilitateye kayar. Faktör VII, Faktör VIII, Von-Willebrand faktör ve fibrinojen seviyeleri gebelik öncesi döneme kıyasla artar. Protein S aktivitesi azalır ve kazanılmış aktive protein C rezistansı artar. Fakat gebelerin bazılarında kazanılmış ya da kalıtsal koagülasyon bozuklukları sebebiyle gebelikte ya da postpartum süreçte kanama olabilir. Ciddi postpartum kanamanın kendi de pıhtılaşma faktörlerinin miktarını azaltarak koagülopatiyeye neden olabilir. Koagülopatiyeye yol açan diğer sebepler amniyon sıvı embolisi, ciddi preeklampsi, plasenta dekolmanı ve HELLP Sendromudur. Postpartum süreçte koagülasyon bozuklukları nedenli kanamalar postpartum kanamaların neredeyse %7'sini oluşturmaktadır (27,38).

Gebelikte görülen en sık koagülasyon bozukluğu nedeni trombositopenidir. Trombositopeni tüm gebelerin %5-10'unda görülür. Öncelikle gebede trombositopeni ile karşılaşıldığında psödotrombositopeninin dışlanması için periferik yayma

yapılmalıdır. Psödotrombositopeni durumu kanamaya neden olmaz, müdahale ya da transfüzyon gerektirmez. Gestasyonel trombositopeni ise annenin gebelik öncesindeki trombosit sayıları normal iken genellikle gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan trombosit sayısının 130.000-150.000 / μ l arasında seyrettiği durumdur. Bu gebelikteki izole trombositopenilerin %70-80'ini oluşturur. Gestasyonel trombositopeni doğumdan sonra 1-2 ay içinde normale döner. Anneye ya da fetusa bir zararı yoktur. Trombosit değeri 80.000 / μ l altında ise başka etiyolojik nedenler araştırılmalıdır. Diğer trombositopeni nedenleri ITP, AFAS, SLE gibi hastalıklar, plasenta dekolmanı, preklempsi, HELLP Sendromu, dissemine intravasküler koagülasyon, heparin gibi ilaç kullanımına bağlı durumlardır. Doğum ya da cerrahi için trombosit değerinin 50.000 / μ l üzerinde tutulması önerilir (39–41).

En sık gözlenen kalıtsal kanama bozukluğu Von-Willebrand Hastalığıdır. Bu kadınlar hem antepartum dönemde hem de postpartum dönemde artmış kanama riski taşımaktadır. Bu sebeple böyle hastalıklara sahip ya da taşıyıcı olan kişilere gebelik öncesinde uygun olan üreme yöntemleri, gebelik takibi, doğum takibi ve prenatal tanı yöntemleri hakkında danışmanlık verilmelidir.

Bilinen koagülasyon bozukluğu olan kişilerde gebelik ve doğum süresi kadın hastalıkları ve doğum, anestezi, hematoloji ve neonatoloji uzmanlarından oluşan multidisipliner bir ekip ile yönetilmelidir ve ekibin hepsi kanama bozukluğu konusunda bilgi sahibi olmalıdır. Kanama bozukluğunun türüne, kişinin bireysel ve aile öyküsüne göre faktör düzeyleri yapılacak invaziv işlemler ve doğum öncesinde ölçülmeli ve gerekirse faktör replasmanı ya da kanama önleyici profilaktik tedaviler uygulanmalıdır (42).

Tablo 4 . Postpartum Kanamaya Neden Olabilecek Koagülasyon Bozuklukları

HEREDİTER NEDENLER	KAZANILMIŞ NEDENLER
Won Willebrand Hastalığı Hemofililer İzole Faktör Eksiklikleri Trombosit Fonksiyon Bozuklukları	Trombositopeniler Tüketim Koagülopatisi Antikoagülan İlaç Kullanımı

2.2.3.3. DEKOLMAN PLASENTA

Viable olan bir gebelikte plasentanın doğumdan önce uterin duvarından kısmen ya da tamamen ayrılmasına plasenta dekolmanı denilir. İnsidansı tüm gebelikler arasında %0,49-1,8 civarındadır. Hafif dekole olguların her zaman fark edilememesi sebebiyle insidansın daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bilinen başlıca risk faktörleri; Prematür membran rüptürü, çoğul gebelik, koryoamnionit, preterm doğum eylemi, trombofililer, myoma uteri, plasenta ve umbilikal kord anomalileri, tütün, kokain, alkol, gebeliğin hipertansif hastalıkları, travmadır (43).

Dekolman plasenta hemen müdahale edilmesi gereken bir obstetrik acildir. Maternal ve perinatal mortalite ve morbiditeyi ciddi oranda artırmaktadır. Plasenta dekolmanı gelişen hastalarda maternal mortalite %1 civarında bildirilmektedir. Başlıca mortalite sebepleri postpartum kanama, hipovolemik şok, DİK ve akut renal yetmezlik gibi nedenlerdir. Maternal mortalitenin en sık görülen nedeni antenatal hemoraji ve komplikasyonlarıdır. Ağır kanama durumu couvelaire uterusu neden olup bazen histerektomi ile de sonuçlanabilir (43).

2.2.3.4. AMNİYON SIVI EMBOLİSİ

Amniyon sıvı embolisi, ani gelişen kardiyovasküler kollaps, hızla bozulan mental durum ve DİK ile karakterize nadiren görülen fakat meydana geldiğinde çok yüksek ihtimalle ölüm ile sonuçlanan obstetrik bir acil durumdur. İlk defa 1926 senesinde Meyer tarafından doğum esnasında ani olarak ölen bir gebenin akciğer kılcallarında, fetal hücre ve artık maddelerin olduğu tarif edilmiştir. Amniyon sıvı embolisinin patogenezi henüz net olarak açıklanamamıştır. Amniyon sıvısındaki tromboplastin benzeri maddeler vücutta DİK gelişmesine neden olmaktadır. Genellikle doğum esnasında ya da erken postpartum dönemde oluşabileceği gibi postpartum ilk 48 saatte de oluşabilmektedir.

İndüklenmiş düşük, fetosit uygulaması, intrapartum yapılan amniyoinfüzyon, transabdominal amniyosentez, abdominal travma, servikal sütün alınması ve plasentanın elle halası sonrasında oluşabilir. En sık karşılaşılan semptomlar; hipotansiyon, siyanoz ve solunum sıkıntısı, DİK, nöbet gelişimi, kardiyak arrest ve dispnedir. Amniyon sıvı embolisinin tanısı kliniğe dayalıdır ve öncelikle ayırıcı tanıları ekarte edilerek konulmalıdır (44).

2.2.3.5. İNTRAUTERİN FETAL KAYIP

Gebeliğin 20. haftasından sonra ya da 500 gramdan büyük olan ölü doğumlardır. Son yıllarda ölü doğum oranları tıp ve teknolojiadaki gelişmelerle birlikte 11.5/1000'den 5.1/1000'e gerilemiştir. Gebeliğin geç dönemindeki fetal kayıpların sebepleri başlıca maternal , plasental ya da fetal kaynaklı olabilir. Yine de fetal kayıpların yaklaşık %10'u kaynağı tespit edilemediği için “açıktanamayan fetal kayıp” olarak isimlendirilir. İntrauterin kayıp sonrasında maternal koagülasyon sistemindeki bozulmalar genellikle fetal ölümden sonraki ilk bir ay görülmemekle birlikte bundan daha uzun süreli olan fetal kayıplarda hastaların yaklaşık dörtte birinde tüketim koagülopatisi ile karşılaşabiliriz. Gelişen bu tabloda fibrinojen seviyesi 100 mg/dl veya daha altına düşerken, eş zamanlı olarak fibrin yıkım ürünlerinin seviyesi yükselir. Trombosit sayısı düşme eğilimindedir. Zamanında müdahale edilmezse tablo DİK ile sonuçlanmaktadır. Gebeliğin sonlandırılmasından sonra laboratuvar bulguları yavaş yavaş düzelir (45).

2.2.3.6. SEPSİS

Gebelerde sepsis ve septik şok durumu genellikle peripartum süreçte meydana gelir ve septik abortus, korioamniyonit, postpartum gelişen endometrit ve üriner sistem enfeksiyonları sonrasında oluşur. Obstetrik açıdan sepsis oluşumu için risk faktörleri şunlardır; rest plasenta, uzamış membran rüptürü, operatif doğum öyküsü ve üriner sistemin uzun süreli kateterizasyonu. Başlıca enfeksiyöz ajanlar gram-negatif stafilokoklar, anaerobik ve/ veya aerobik streptokoklar, Clostridia ve Bacteroides türleridir. Jinekolojik muayenede bu hastalarda servikal ve vajinal pis kokulu akıntı, pelvik ve/ veya abdominal ağrı, suprapubik hassasiyet, peritonit, uterin veya servikal hareketlerde ağrı, sepsisemi, 38-40°C ateş (endotoksik şok var ise hipotermi) ve artmış nabız ile karşımıza gelmektedir.

2.2.4. DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYONDA KLİNİK TABLO

Klinik tablo prokoagülan aktivite ile fibrinolitik aktivite arasındaki ilişkiye bağlı olarak değişebilir. Klinik genellikle 4 gruba ayrılarak incelenir: (11)

1.Aseptomatik hastalar

2. Dissemine intravasküler koagülasyonun laboratuvar bulgularının olduğu ancak kanama veya tromboz görülmeyen hastalar
3. Kanama, purpura veya trombozu olan hastalar
4. Purpura fulminanslı hastalar

Bu gruplardan ilk ikisi genellikle sepsis ya da malignensi durumlarında karşımıza çıkan, kısa süre içinde semptomatik hale gelebilecek hastalardır. DİK de daha önce de bahsettiğimiz gibi kanamalar bir seri olay (prokoagülan faktörlerin hızla tüketimi, trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, artmış fibrinolizis vb.) sonucu vücudun çok değişik bölgelerinde meydana gelen multifaktöryel bir durumdur (11). DİK de koagülasyon kaskadı prokoagülan yönde aşırı aktive olsa da trombozlara bazı özel durumlar dışında çok rastlanılmaz, bu durumlardan bazıları şunlardır: malignensi, travma, obstetrik nedenler. Trombozlar genellikle venözdür, fakat arteriyel ya da non bakteriyel trombotik endokardit de görülebilir (46).

Purpura fulminans ise primer ve sekonder olarak iki bölüme ayrılan DİK tablosunun en ağır formunu oluşturmaktadır. Primer olan form, genellikle bir viral enfeksiyon sonrası ekstremitelerde önce ağrılı kırmızı lezyonlar olarak başlayıp sonrasında siyah- mor renkli iskemik lezyonlara dönüşerek karşımıza çıkmaktadır. Primer purpuraya sahip hastalarda genellikle Protein S eksikliği olduğu dikkat çekmektedir (47,48). Sekonder form ise genellikle karşımıza meningokoksemik hastalar ve diğer fulminan enfeksiyonlarda (postsplenektomi sonucu meydana gelen hiposplenizm, kronik karaciğer hastalıkları gibi) çıkmaktadır. Bu grupta lezyonlar genellikle simetrik ve el-ayak parmaklarında iskemi, tromboz ve amputasyona neden olabilmektedir (49,50). DİK de karşılaşılabileceğimiz organ tutulumu ve klinik bulgular aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 5 . Dissemine intravasküler koagülasyonda tutulan organlar ve klinik

Tutulan Organ	Klinik
Deri	Purpura, travma yerlerinden kanama, fokal nekroz, hemorajik bül
Kardiyovasküler sistem	Şok, asidoz, trombozlar
Böbrekler	Hematüri, renal kortikal nekroz ve akut böbrek yetmezliği (ABY)
Karaciğer	Karaciğer yetmezliği
Akciğer	Hipoksemi, kanama ve akut respiratuvar distress sendromu (ARDS)
Gastrointestinal sistem	Gastrik ya da intestinal kanama, mukozal nekroz
Santral sinir sistemi	Kanama, konvülsiyon, fokal lezyonlar ve koma
Böbrek üstü bezler	Kanama, nekroz ve adrenal yetmezlik

Dissemine intravasküler koagülasyon aynı zamanda akut ve kronik olarak da iki gruba ayrılarak incelenmektedir.

Akut DİK durumunda çok kısa bir süreçte çok fazla miktarda doku faktörü dolaşıma salınarak hızla trombin oluşmasını sağlamaktadır ve böylelikle hızla prokoagülan aktivite başlatılmakta fakat bunu kontrol altına alacak olan kompensasyon mekanizmaları aynı sürede etki gösterememektedir. Bu durumun sonucunda mikroanjiopatik hemolitik anemi, iskemik doku hasarı ve şiddetli kanamalar oluşmaktadır. Klinikte bunlar karşımıza kanama diyatezi, böbrek- karaciğer fonksiyon bozukluğu, solunum yolu bozuklukları, şok, tromboemboli, santral sinir sistemi bozuklukları olarak gelmektedir (51).

Dissemine intravasküler koagülasyon de en sık karşılaşılan kanamalar peteşi ve purpuralar olsa da mukozal kanamalar, yara yerinde oluşan kanamalar, katater çevresinden kaynaklı kanamalar ve daha şiddetli durumlarda gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve santral sinir sistemi kaynaklı kanamalar da mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Sepsis, hipotansiyon, mikrotrombozlar ve kortikal iskemiye bağlı sekonder akut renal yetmezlik gelişebilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve oluşan hemolize bağlı sarılık ile karşılaşabiliriz. Hafif formlarda hemoptizi, dispne şeklinde kendini gösteren pulmoner sistem bozuklukları şiddetli formda akut respiratuar distress sendromu (ARDS) olarak karşımıza çıkabilir. Mikrovasküler trombozlar santral sinir sistemini de etkileyerek klinikte karşımıza deliriyum, koma ve geçici iskemik atak olarak gelebilir (17). Akut promyelositik lösemi ise malignensiler içerisinde en sık akut DİK'e neden olanıdır (52).

Kronik DİK ise doku faktörü aralıklı olarak dolaşıma salındığı için kompensasyon mekanizmalarının devreye girdiği, genellikle asemptomatik ya da hafif semptomlarla seyreden bir süreçtir. Bazen hastalarda arteriyel ya da venöz tromboz gelişebilir, özellikle malignensiye sekonder ekstremitelerde derin ven trombozu ya da gezici süperfisyonel tromboflebitler (Trousseau sendromu) oluşabilir. Arteriyel sistemdeki trombozlar ise digital iskemi, renal infarkt, felç ve nbnbakteriyel endokardite neden olabilir. Bu hasta grubunda tanı alta yatan hastalıkları da göz önüne alarak gerekli laboratuvar değerleriyle birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır (53).

2.2.5. DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON TANISI

Dissemine intravasküler koagülasyon tanısında laboratuvar değerleri ön planda tutulsa da tanının tek başına bu değerlerle konulmadığı, DİK düşünülen hastanın kliniğinin ayrıntılı değerlendirilmesinin gerektiği ve altta yatan patolojinin ne olduğunun bulunması, altta yatan patoloji ile laboratuvar bulgularının birlikte incelenmesi çok önemlidir. Dissemine intravasküler koagülasyon dinamik bir süreç sonucunda gelişir, laboratuvar değerleri sürecin hangi aşamasında olunduğu hakkında bilgi verir. Laboratuvar değerlerinin bu dinamik süreç boyunca belli aralıklar ile tekrar edilmesi gerekmektedir (54). Senelerdir DİK tanısı konulabilmesi ve bu sürecin takibi amacıyla çeşitli DİK skorlama sistemleri geliştirilmiştir (55).

Dissemine intravasküler koagülasyon gelişiminden kuşku edilen hastalarda ön planda değerlendirilen laboratuvar parametreleri patogeneze uygun olarak değişiklik gösteren koagülasyon parametreleridir. Akut DİK tablosunda trombositopeni ve mikroanjiopatik hemolitik anemi genellikle vardır. Dissemine intravasküler koagülasyon tanısı konulması için trombin jenerasyonunun artması ve aynı zamanda hızlanan fibrinolitik sistemin buna eşlik etmesi gerekmektedir. Bunu laboratuvar değerleri ile fibrinojen düzeyinde azalma, fibrin yıkım ürünlerinde ve D-Dimer düzeyindeki artışı görerek anlayabiliriz. Bu değerlerdeki değişiklikler bize uç organ hasarı ve mortalite açısından fikir vermektedir (50,53,56,57).

Çapraz bağlı fibrinin yıkımı sonucunda D-Dimerde artış gözlenir, DİK de sık karşılaşılan bir laboratuvar bulgusudur. Fakat, D-Dimer artışı sadece DİK'e mahsus bir durum değildir, mutlaka D-Dimer artışına neden olabilecek diğer patolojilerde gözden geçirilmelidir. Koagülasyon faktörlerinin azalması sonucu protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanlarında uzama görülmektedir. Fibrinojen düzeyleri azalmaktadır ama fibrinojen kendisi bir akut faz reaktanı olduğu için bazı önceki fibrinojen değeri yüksek olan hastalarda DİK esnasında değerleri normal bulunabilmektedir. Fibrinojen ve Faktör II, V ve VIII gibi bazı koagülasyon parametreleri hastalık sürecini izlemek için kullanılabilecek olsa da hastalık sürecinde hastaya tedavi amaçlı hızla verilen kriyopresipitat ve taze donmuş plazma bu değerlerin ölçümünü zorlaştırmaktadır. Antitrombin, Protein C ve S düzeylerinin çok düşük olması mortalite ile yakından ilişkilidir. Kullanılan bir diğer test de soluble

fibrin monomer testidir (58–60). Akut DİK’de izlenen laboratuvar bulguları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 6 . Dissemine intravasküler koagülasyonda izlenen laboratuvar bulguları

Laboratuvar Testi	DİK gelişmesi sonucu
Trombosit sayısı	Azalır
Protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı	Uzar
Fibrinojen	Azalır
Fibrin yıkım ürünleri	Artar
Antitrombin, Protein C, Protein S	Azalır

Kronik DİK tablosunda hastalarda kompensasyon mekanizmaları devreye girdiği için koagülasyon parametrelerinde ve trombosit değerlerinde belirgin bir değişiklik olmayabilir. Kronik DİK de PT ve aPTT değerleri normal, trombosit değerleri hafif azalmış, fibrinojen değeri normal ya da hafif artmış, D-Dimer ve fibrin yıkım ürünlerinde artış izlenebilir ve eğer periferik yayma yapılırsa mikroanjiopatik hemolitik anemiye bağlı oluşan şistositler tanıyı destekleyebilir.

2.2.6. DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON SKOR SİSTEMLERİ

Dissemine intravasküler koagülasyon tanısında kullanılmak üzere çok sayıda skor sistemi geliştirilmiştir fakat günümüzde en çok üzerinde durulan Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Cemiyetinin (International Society of Thrombosis & Hemostasis, ISTH) skarlama sistemidir. ISTH skarlama sistemi aşağıdaki tabloda verilmiştir (14,61).

Tablo 7 . Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Cemiyetinin (International Society of Thrombosis & Hemostasis, ISTH) DİK tanısı skrlama sistemi

TEST	SKOR
Dissemine intravasküler koagülasyona neden olduğu bilinen ve altta yatan bir hastalığın varlığı	Hayır = 0 Evet = 2
Trombosit sayısı (hücre/uL)	100.000'den fazla = 0 100.000'den az = 1 50.000'den az = 2
D-Dimer ve/veya fibrin yıkım ürünlerinde (FDP) artış	Artma yok = 0 Orta derecede artma = 2 Şiddetli artma = 3
Protrombin zamanında (PT) uzama	3 saniyeden kısa = 0 3-6 saniye arası = 1 6 saniyeden uzun = 2
Fibrinojen düzeyi (g/L)	1 g/L'den fazla = 0 1 g/L'den az = 1
Skor sayısı 5'ten fazla 5'ten az.....	Tanı Aşık DİK Aşık olmayan DİK, Henüz DİK değil ancak olabilir; skoru günlük yinele

Bu skrlama sisteminde DİK ile ilişkili olduğu bilinen patoloji/ hastalığın varlığı skrlama sisteminin kullanılabilmesi için şarttır. Laboratuvar parametreleri olarak protrombin zamanı, trombosit değeri, fibrinojen değeri ve D-Dimer değeri kullanılmaktadır. Bu testlerin hepsi tüm laboratuvarlarda bulunabilen ve değeri standardize olmuş testlerdir.

Skor sisteminde protrombin zamanından dolayı alınacak puanı değerlendirmek için çalışılan laboratuvarlar arasında standardizasyon olması açısından, hastanın PT değerinden çalışılan laboratuvarın referans üst değeri çıkartılır. D-Dimer düzeyine göre alınacak puanı hesaplamak için orta derecede artma ve şiddetli artma olarak iki kategori belirlenmiştir. Bunların hesaplanmasında da yine çalışılan laboratuvarın üst değeri göz önüne alınmalıdır. Orta derece artma, laboratuvar üst değeri yansıtmaktadır. Şiddetli artma düzeyi için tam bir birlik sağlanamamış olsa da genellikle ISTH'nin belirlediği 4 mikrogram/mL düzeyinin üstü kullanılmaktadır (9).

Bu skrlama sistemine göre 5 puan ve üzeri olanlara aşık (overt) DİK tanısı konulmaktadır. Skor 4 puan ve altındaysa hala DİK olma ihtimali mevcuttur. Bu grup

için yine ISTH'e ait aşık ar olmayan (müphem) DİK skorlama sistemi mevcuttur. Bu skorlama sisteminde DİK ile ilişkili olduğu bilinen bir hastalığın varlığı 2 puan, trombosit değ erleri 100.000 hücre/ μ L'den az ise 1 puan, Protrombin zamanında 3 saniyeden fazla uzama varsa 1 puan, D-Dimer değ erinde artış olması 1 puan, Protein C aktivitesinin %70'ten düşük olması 1 puan ve antitrombin III aktivitesinin %80'den az olması 1 puan olarak hesaplanır. Ayrıca trombosit değ erlerinde takip eden günlerde anlamlı düzeyde yükselme varsa -1 puan, düşüş varsa +1 puan eklenir. Aynı şekilde D-Dimer ve Protrombin zamanında takip eden günlerde anlamlı düzeyde düşüş varsa -1, artış varsa +1 puan eklenir. Toplamda 5 puan ve üzeri alan hastalar aşık ar olmayan (müphem) DİK olarak değ erlendirilir. Ayrıca ISTH aşık ar olmayan DİK skorlamasına göre spesifik olarak ölçülen koagölasyon faktörleri ölçölmüşse değ erlendirmeye katılabilmektedir. DİK patofizyolojisine uygun olarak plazmada tüketime bağı koagölasyon proteinlerinin azalması beklenir. Ölçölen koagölasyon faktörlerinin düzeyinde azalma varsa +1 puan eklenir ve aşık ar olmayan tanısı güçlenmiş olur. Ölçüm maliyeti ve sonuç verme zamanı göz önüne alındığı tanıyı güçlendirmek için ek test istemek önerilmez ancak ölçölmüş ve azalmış her koagölasyon faktör düzeyi aşık ar olmayan DİK tanısını güçlendirir.

Tablo 8 . Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Cemiyetinin (International Society of Thrombosis & Hemostasis, ISTH) non-overt DİK tanısı skorlama sistemi

TEST	SKOR
DİK tablosuna neden olduğu bilinen ve altta yatan bir hastalığın varlığı	Hayır = 0 Evet = 2
Trombosit sayısı (hücre/ μ L)	100.000'den fazla=0 100.000'den az=1 (artış varsa -1,düşüş varsa +1)
D-Dimer ve/veya fibrin yıkım ürünlerinde artış	<0.5 μ g/mL = 0 >0.5 μ g/mL = 1 (düşüş varsa -1,artış varsa +1)
Protrombin zamanında uzama	3 saniyeden kısa=0 3 saniyeden fazla=1 (düşüş varsa -1,artış varsa +1)
Protein C aktivitesi	>%70=0 <%70=1
Antitrombin III aktivitesi	>%80=0 <%80=1
Spesifik koagülasyon faktörleri	düşüş varsa +1 puan
Toplam skor	5 ve üzeri=aşık olmayan DİK <5= DİK değil (non-DİK)

DİK tanısını tanımlayabilen veya dışlayabilen tek bir test olmadığı için tanıda kullanılan tüm kriterler için bir puanlama sistemi geliştirilmiştir. Her puanlama sisteminin kendine ait avantajları ve dezavantajları vardır. 21. Yüzyılın başlarında Japon hekimlerin özellikle enfeksiyona dayalı DİK tanısındaki gecikmeden şikayetçi olması üzerine Japon Sağlık ve Refah Bakanlığının (JMHW) kriterleri doğrultusunda yeni bir skor sistemi geliştirilmiştir. Japon Akut Tıp Derneği (JAAM), 2006'da DİK' in erken teşhisini yapmayı amaçlayan, özellikle acil servis ve yoğun bakım alanlarında kullanılmak üzere daha basit ve kullanımı kolay olan JAAM DİK kriterlerini tasarlamıştır. JAAM DİK kriterleri ile karşılaştırıldığında ISTH Aşık DİK kriterleri

daha katıdır ve bu da teşhis zamanının gecikmesine neden olmaktadır. ISTH skarlama sistemi DİK' in tüm nedenlerini kapsarken, JAAM DİK özellikle akut DİK tanısı için tasarlanmıştır. (62)

Yapılan çalışmalar sonrasında JAAM DİK kriterleri Japonyada teşhis için standart haline gelmiştir. JAAM kriterlerinin benzersiz bir özelliği sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) dahil edilmesi idi. SIRS doğrudan pıhtılaşma bozukluklarını yansıtmasa da sepsisin varlığını belirlemeye yardımcı olabilir. SIRS tanısı konulması için sayılan kriterlerden en az 3'ünün sağlanması gerekmektedir: Ateş $<36^{\circ}\text{C}$ ya da $>38^{\circ}\text{C}$, Nabız >90 atım/dk , Solunum hızının dakikada >20 olması, WBC $>12 \times 10^9 /\text{L}$ ya da $<4 \times 10^9 /\text{L}$.(62)

ISTH Aşkar DİK kriterleri ile karşılaştırıldığında, JAAM DİK kriterlerinin daha erken bir zamanlamada iki kat daha fazla vakayı tespit edebildiği bildirilmektedir. JAAM DİK skor sisteminde birincil bir neden, klinik semptomlar ve üç hemostatik laboratuvar testi mevcuttur.(62)

Toplam skor puanı 4 ve üzerindeyse DİK tanısı desteklenmektedir.

Tablo 9. JAAM (Japon Akut Tıp Derneği) DİK tanısı skarlama sistemi

SIRS in 3 ten fazla kriteri varsa	1
Trombosit sayısı <80.000 ya da 24 sa %50 düşme	3
>80.000 - <120.000 ya da 24 sa %30 düşme	1
>120.000	0
PT >1.2	1
<1.2	0
Fibrinojen $>1,5$ g/L	0
1-1,5 g/L	1
<1 g/L	2

2.2.7. DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYONDA TEDAVİ

Dissemine intravasküler koagülasyon tedavisinde odak nokta altta yatan sebebin tespiti ve trombin jenerasyonunu arttırmaya yönelik olmalıdır. Fakat, altta yatan neden tespit edilene kadar hızla kanama ve tromboz döngüsü kırılmalıdır (63).

2.2.7.1. TRANSFÜZYON TEDAVİSİ

Eskiden faktör transfüzyonlarının tromboz riskini artırdığına yönelik kuşkular mevcuttu. Fakat daha sonra bu kuşkuların yersiz olduğu ve tedavide özellikle kanama durumunda mutlaka faktör transfüzyonunun yapılması gerektiği saptandı. Transfüzyon ihtiyacındaki gecikmenin mortalite oranlarını %40-80'lere ulaştırdığı tespit edildi. Aşağıdaki tabloda DİK durumunda transfüzyon tedavisinin nasıl uygulanması gerektiği özetlenmiştir (64,65).

Tablo 10. Dissemine intravasküler koagülasyonda transfüzyon tedavisi

TEST SONUÇLARI	TEDAVİ
Trombosit değeri 50.000'den az	Trombosit konsantreleri (5-10 ünite) veya tek donörden elde edilen trombositler
Fibrinojen değeri 100 mg/dl'den az	10 ünite kriyopresipitat veya fibrinojen solüsyonları
Hemotokrit %30'dan az	Eritrosit konsantreleri
PT/INR 2'den fazla ve anormal aPTT	2-4 ünite Taze donmuş plazma

PT: Protrombin zamanı; INR: İnternational normalized ratio

2.2.7.2. HEPARİN TEDAVİSİ

Heparin, DİK patogenezinde açıklandığı gibi aşırı trombin jenerasyonu sonucu oluşan trombin aktivasyonunu bloke ederek etki etmektedir. Fakat yapılan çalışmalar; rastgele heparin kullanımının kanamayı arttırdığını göstermektedir. Heparin genellikle trombotik komplikasyonu olan DİK hastalarında kullanılmaktadır. Heparin dozu 5-10

ünite/kg/saat (500-750 ünite/saat) şeklinde olmalıdır ve yükleme dozu verilmemelidir (66). Heparin monitörizasyonu, heparin düzeyini ölçerek yapılmalıdır çünkü koagülopati nedeniyle aPTT doğru sonuç vermeyebilir. Hastada heparinin efektif olabilmesi için yeterli Antitrombin düzeyi (%80-100) bulunmalıdır (65).

2.2.7.3. DOĞAL ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

Dissemine intravasküler koagülasyonda doğal antikoagülanların (Antitrombin, Protein C ve Protein S) düzeyleri aşırı kullanım nedeniyle çok düşüktür. Literatürde antitrombin kullanımının faydalı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (67). Fakat bununla birlikte 2314 DİK tanılı hasta ile yapılan randomize ve plasebo kontrollü diğer bir çalışma ise, Antitrombin infüzyonun mortaliteyi azaltmadığını ve özellikle heparin ile birlikte kullanıldığında kanamayı arttırdığını göstermektedir (68). Protein C infüzyonu özellikle meningokoksemi ve homozigot Protein C eksikliğine bağlı oluşan purpura fulminans durumlarında fayda göstermektedir. Rekombinan human aktive Protein C (rhAPC), sepsise bağlı şiddetli DİK olgularında kullanılabilir. APC'nin hem antikoagülan ve hem de anti-inflamatuar özelliği vardır. rhAPC kullanılması için, trombosit değerinin 50.000'in üzerinde, INR'nin 2'nin altında, aPTT'nin de normalin 1.8 katından az olması gerekmektedir ve bu düzeyleri sağlamak amacı ile trombosit süpsansiyonları ve/veya TDP kullanılabilir (69).

2.2.7.4. ANTİFİBRİNOLİTİK AJANLAR

Antifibrinolitik ajanlar olan epsilon amino kaproik asit ve traneksamik asit, fibrinolitik sistemi baskılayarak dokunun perfüzyonunun bozulmasına ve trombozlara neden olduğu için DİK de mümkün olduğunca kullanılmamalıdır. Fakat primer fibrinoliz ile birliktelik gösteren dev hemanjioma, amniyotik sıvı embolisi, bazı karaciğer hastalıkları ve metastatik prostat kanserleri gibi bazı durumlarda aşırı fibrinolitik aktivite söz konusu olduğu için DİK tedavisinde antifibrinolitiklerin kullanımı faydalı olabilir (70).

2.2.7.5. TEDAVİDE YENİ GELİŞMELER

Patogenez göz önüne alındığında DİK tedavisinde kullanılması gereken en önemli antikoagülan, doku faktörünün aktivasyonunu inhibe eden ajanlar olmalıdır.

Bu ajanlar arasında recombine doku faktörü yolu inhibitörü (r-TFPI) ile doku faktörü, FVIIa ve FXa üçlüsünün inhibisyonunu sağlayan rekombine NAPc2 (Nematode Anticoagulant Protein c2)'yi sayabiliriz (71). Yine yeni bir ajan olarak, recombine çözünebilen insan trombomodulin (recombinant soluble human thrombomodulin)'i trombinin koagulan aktivitesini inhibe etmekte ve protein C'yi de aktive etmektedir (65).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışma, Ocak 2019 ve Haziran 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas EAH'de gerçekleştirildi. Çalışma 18-45 yaş arası, SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde doğum yapıp Dissemine İntravasküler Koagülasyon tanısı alan hastalar ile gerçekleştirildi. Çalışma protokolü hastanenin Etik Kurulu tarafından onaylandı (No:2011-KAEK-25 2022/06-10). Bu retrospektif çalışmada gizlilik esasının korunması sebebiyle çalışmada kullanılan hasta verileri sorumlu ve yardımcı araştırmacılar dışında kimseyle paylaşılmayacaktır.

Doğum haftası 24 hafta ve üzeri olan, normal vajinal doğum veya sezaryen doğum yapan hastalar dahil edildi. Hastaların gebelik haftaları son adet tarihleri ve 9-12 haftalık eski ultrasonlarına göre hesaplandı. Çalışmanın dahil edilme kriterleri: 18 - 45 yaş arası olmak, SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde doğum yapıp Dissemine İntravasküler Koagülasyon tanısı almış olmak, sistem kayıtlarında Dissemine İntravasküler Koagülasyon skorumda sistemde yer alan platelet, Inr, D-dimer, fibrinojen seviyelerine sahip olmak. Sistem kayıtlarında Dissemine İntravasküler Koagülasyon skorumda sistemde yer alan platelet, Inr, D-dimer, fibrinojen seviyelerine ulaşamayan hastalar, hematolojik hastalık veya bu parametreleri etkileyen hastalığa sahip olan hastalar, 24 haftanın altında doğum yapan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışma kriterlerine uyan tüm hastaların detaylı anamnez ve laboratuvar bilgilerine sistem kayıtları üzerinden ulaşıldı. Hastalar aşikar Dissemine İntravasküler Koagülasyon tanısı varlığına göre gruplandırıldı; Grup1: aşikar Dissemine İntravasküler Koagülasyon tanısı alan hastalar (n:50), Grup 2 ise aşikar olmayan Dissemine İntravasküler Koagülasyon tanısı alan hastalar (n:50). Peripartum kanamaya bağlı DİK tanısı gelişen, aşikar ve aşikar olmayan DİK olarak sınıflandırılan gruplar maternal ve fetal sonuçları açısından değerlendirilmiştir.

DİK tanısında kullanılmak üzere çok sayıda skor sistemi geliştirilmiştir fakat bizim çalışmamızda kullanılan skorumda sistemde günümüzde en çok üzerinde durulan Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Cemiyetinin (International Society of Thrombosis & Hemostasis, ISTH) skorumda sistemde ve JAAM (Japon Akut Tıp Derneği) DİK skorumda sistemidir. ISTH skorumda sistemde DİK ile ilişkili olduğu bilinen patoloji/

hastalığın varlığı skorlama sisteminin kullanılabilmesi için şarttır. Laboratuvar parametreleri olarak protrombin zamanı ya da Inr, platelet değeri, fibrinojen değeri ve D-Dimer değeri kullanılmaktadır. Skor sisteminde protrombin zamanından dolayı alınacak puanı değerlendirmek için çalışılan laboratuvarlar arasında standardizasyon olması açısından, hastanın PT değerinden çalışılan laboratuvarın referans üst değeri çıkartılır. D-Dimer düzeyine göre alınacak puanı hesaplamak için orta derecede artma ve şiddetli artma olarak iki kategori belirlenmiştir. Bunların hesaplanmasında da yine çalışılan laboratuvarın üst değeri göz önüne alınmalıdır. Orta derece artma, laboratuvar üst değerleri yansıtmaktadır. Şiddetli artma düzeyi için tam bir birlik sağlanamamış olsa da genellikle ISTH'nin belirlediği 4 mikrogram/mL düzeyinin üstü kullanılmaktadır (9).

Bu skorlama sistemine göre 5 puan ve üzeri olanlara aşikar (overt) DİK tanısı konulmaktadır. Skor 4 puan ve altındaysa hala DİK olma ihtimali mevcuttur. Bu grup için yine ISTH'e ait aşikar olmayan (müphem) DİK skorlama sistemi mevcuttur. Ölçüm maliyeti ve sonuç verme zamanı göz önüne alındığı tanıyı güçlendirmek için ek test istemek önerilmez ancak ölçülmüş ve azalmış her koagülasyon faktör düzeyi aşikar olmayan DİK tanısını güçlendirir (9).

Japon Sağlık ve Refah Bakanlığının (JMHW) kriterleri doğrultusunda geliştirilen Japon Akut Tıp Derneği (JAAM), 2006'da DİK'in erken teşhisini yapmayı amaçlayan, özellikle acil servis ve yoğun bakım alanlarında kullanılmak üzere daha basit ve kullanımı kolay olan JAAM DİK kriterlerini tasarlamıştır. JAAM DİK kriterleri ile karşılaştırıldığında ISTH Aşikar DİK kriterleri daha katıdır ve bu da teşhis zamanının gecikmesine neden olmaktadır. ISTH skorlama sistemi DİK'in tüm nedenlerini kapsarken, JAAM DİK özellikle akut DİK tanısı için tasarlanmıştır. (62) JAAM kriterlerinin benzersiz bir özelliği sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) dahil edilmesiydi. SIRS doğrudan pıhtılaşma bozukluklarını yansıtmasa da sepsisin varlığını belirlemeye yardımcı olabilir. SIRS tanısı konulması için sayılan kriterlerden en az 3'ünün sağlanması gerekmektedir: Ateş $<36^{\circ}\text{C}$ ya da $>38^{\circ}\text{C}$, Nabız >90 atım/dk , Solunum hızının dakikada >20 olması, WBC $>12 \times 10^9 /\text{L}$ ya da $<4 \times 10^9 /\text{L}$.(62)

ISTH Aşikar DİK kriterleri ile karşılaştırıldığında, JAAM DİK kriterlerinin daha erken bir zamanlamada iki kat daha fazla vakayı tespit edebildiği bildirilmektedir.

JAAM DİK skor sisteminde birincil bir neden, klinik semptomlar ve üç hemostatik laboratuvar testi mevcuttur.(62) Bu laboratuvar parametreleri platelet düzeyi, fibrinojen düzeyi ve protrombin zamanıdır. Toplam skor puanı 4 ve üzerindeyse DİK tanısı desteklenmektedir.

Hastaların yaşı, BMI'i, gravide, parite, abortus gibi geçmiş obstetrik öyküsü, etnik köken, gebelik haftası, doğum haftası, doğum şekli, doğum kiloları, yenidoğanın 1. Ve 5. dakika APGAR skorları, yenidoğan yoğun bakım (YDYB) ihtiyacı, peripartum ve postpartum uygulanan cerrahi yöntemler, relaparotomi öyküleri, postpartum maternal hastanede kalış süreleri, maternal yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, DİK skora sisteminde kullanılan laboratuvar değerleri, kan ürünleri transfüzyon öyküleri kaydedildi.

Çalışmamızın primer outcome'ı DİK gelişen hastalarda Dissemine İntravasküler Koagülasyon skora sisteminde göre sınıflandırılan aşık ve aşık olmayan DİK tanısının iki grup arasında maternal/fetal sonuçlara etkileridir. Sekonder sonuç ise DİK gelişen hastalarda Dissemine İntravasküler Koagülasyon skora sistemi kullanılarak hastanın kliniğinin şiddetini belirlemek ve bu çalışmanın sonuçlarına dayanılarak ilerleyen zamanlarda yeni skora sisteminin belirlemektir. Basit bir skora sistemi ile hastaların kliniği kötüleşmeden tanı konulabilecek ve mortalitenin önlenmesine katkı sağlanacaktır.

İstatiksel Analiz

Değişkenler betimleyici istatistik olarak ortalama $\pm$ standart sapma ya da medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edildi. Kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleri ile birlikte verildi. Normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılan nicel verilerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Student t-testi, normal dağılmayan nicel verilerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik veriler arasındaki ilişkilerde Ki-kare, Fisher'in Exact testi veya Fisher Freeman Halton testi kullanıldı. İSTH ve JAAM DİK skorlarının masif transfüzyonu, histerektomi ihtiyacını, yoğun bakım ünitesi yatışını ve relaparotomi gereksinimini öngördürmedeki rolünü değerlendirmek ve İSTH ile JAAM DİK skorunun öngördürme yeteneğini karşılaştırmak için ROC analizi uygulandı. Ayrıca İSTH DİK skoru ile

sosyodemografik veriler, şok indeksi ve transfüzyon miktarı arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Analizler, SPSS 22.0 ve MedCalc 18 programında yapılmış olup, anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya kliniğimizde DİK tanısı ile yatışı gerçekleştirilen toplam 100 hasta dahil edildi. Hastalar ISTH DİK skoruna göre aşıkâr (n=50) ve aşıkâr olmayan (n=50) DİK gruplarına ayrıldı. Aşıkâr ve aşıkâr olmayan DİK gruplarının sosyodemografik ve obstetrik bulguları Tablo 11’de gösterildi. Tabloya göre, iki grup arasında yaş, boy, kilo, gravida, parite, abortus, küretaj sayısı, geçirilmiş vajinal doğum sayısı, geçirilmiş müdahaleli doğum sayısı, geçirilmiş sezaryen sayısı, geçirilmiş uterin cerrahi, etnik köken ve sigara kullanımı bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Vücut kitle indeksi, aşıkâr DİK grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Tablo 11. Aşıkâr ve aşıkâr olmayan DİK gruplarının sosyodemografik ve obstetrik özellikleri (VKİ: Vücut kitle indeksi, kg: kilogram)

	Aşıkâr DİK (n=50)	Aşıkâr olmayan DİK (n=50)	p
Yaş (yıl)	29,3 ± 6,5	31,24 ± 6,24	0,137
Boy (cm)	160 (150-172)	160 (150-174)	0,820
Kilo (kg)	79,44 ± 10,6	83,3 ± 12,01	0,090
VKİ (kg/m ²)	31,8 (22-42)	30,1 (23,8-44)	0,031
Gravida (n)	3 (1-11)	3 (1-11)	0,425
Parite (n)	2 (0-10)	2 (0-10)	0,693
Abortus (n)	0 (0-9)	0 (0-2)	0,150
Küretaj (n)	0 (0-9)	0 (0-1)	0,258
Geçirilmiş vajinal doğum sayısı (n)	0 (0-9)	0 (0-9)	0,904
Geçirilmiş müdahaleli doğum sayısı (n)	0 (0-1)	0 (0-1)	1,000
Geçirilmiş sezaryen sayısı (n)	1 (0-4)	0 (0-4)	0,559
Geçirilmiş uterin cerrahi (n,%)	28 (%56)	25 (%50)	0,689
Etnik köken (n,%)			0,795
- Türk	42 (%84)	40 (%80)	
- Diğer	8 (%16)	10 (%20)	
Sigara (n,%)	13 (%26)	17 (%34)	0,513

Aşık ve aşık olmayan DİK gruplarının klinik özellikleri Tablo 12’de gösterildi. Tabloya göre aşık DİK ve aşık olmayan DİK grupları arasında sistolik ve diastolik kan basıncı, nabız ve maternal obstetrik hastalık bakımından anlamlı fark saptanmadı. Şok indeksi (1 (0,5-2) ve 0,9 (0,5-2,2), $p=0,048$), ISTH DİK skoru (5 (5-7) ve 3 (1-4), $p<0,001$) ve JAAM DİK skoru (6 (1-6) ve 3 (1-6), $p<0,001$) aşık DİK grubunda, aşık olmayan DİK grubundan istatistiksel anlamlı olarak yüksek idi.

Tablo 12. Aşık ve aşık olmayan DİK gruplarının klinik özellikleri

	Aşık DİK (n=50)	Aşık olmayan DİK (n=50)	p
Sistolik kan basıncı (mmHg)	100 (70-180)	105 (70-160)	0,134
Diastolik kan basıncı (mmHg)	70 (50-100)	70 (40-110)	0,562
Nabız (atım/dk)	100 (70-100)	95 (70-160)	0,063
Maternal obstetrik hastalık (n,%)			0,229
- Yok	36 (%72)	36 (%72)	
- Gestasyonel diyabet	1 (%2)	5 (%10)	
- Hipertansiyon	11 (%22)	6 (%12)	
- Epilepsi	0 (%0)	1 (%2)	
- COVID	1 (%2)	1 (%2)	
- Sarkoidoz	0 (%0)	1 (%2)	
- Hipotiroidi	1 (%2)	0 (%0)	
Şok indeksi	1 (0,5-2)	0,9 (0,5-2,2)	0,048
İSTH skoru	5 (5-7)	3 (1-4)	<0,001
JAAM skoru	6 (1-6)	3 (1-6)	<0,001

Aşık ve aşık olmayan DİK gruplarının laboratuvar özellikleri Tablo 13’te gösterildi. İki grup arasında preoperatif AKŞ, postoperatif platelet, postoperatif PT, preoperatif ve postoperatif fibrinojen ile D-dimer ve postoperatif INR değerleri haricindeki laboratuvar değerleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 13. Aşık ve aşık olmayan DİK gruplarının laboratuvar özellikleri

	Aşık DİK (n=50)	Aşık olmayan DİK (n=50)	p
Preoperatif AKŞ (mg/dl)	84,5 (58-315)	97,5 (66-210)	0,020
Postoperatif AKŞ (mg/dl)	98 (50-322)	96,5 (57-150)	0,879
Preoperatif BUN (mg/dl)	7 (2,9-19)	8,3 (2,8-18)	0,125
Postoperatif BUN (mg/dl)	12 (4,6-48)	12,1 (2,3-56)	0,671
Preoperatif kreatinin (mg/dl)	0,6 (0,3-28)	0,5 (0,2-1,4)	0,173
Postoperatif kreatinin (mg/dl)	0,9 (0,5-36)	0,75 (0,2-2,2)	0,090
Preoperatif WBC (/µL)	13,1 (5,8-49)	12,4 (7-35)	0,370
Postoperatif WBC (/µL)	16,9 (3-79,1)	15 (5,8-40)	0,277
Preoperatif hemoglobin (g/dl)	10,38 ± 1,68	10,46 ± 1,98	0,832
Postoperatif hemoglobin (g/dl)	6,6 (5,2-10,7)	7,7 (4,4-12,5)	0,140
Preoperatif hematokrit (%)	31,23 ± 4,95	31,56 ± 6,59	0,777
Postoperatif hematokrit (%)	19,4 (11,9-32,8)	21,5 (12,7-38,1)	0,118
Preoperatif platelet (x10 ³ /µL)	166 (17-470)	178 (49-458)	0,295
Postoperatif platelet (x10 ³ /µL)	59 (10-150)	89 (12-161)	<0,001
Preoperatif AST (IU/L)	16 (6-313)	19 (8,2-198)	0,218
Postoperatif AST (IU/L)	40,5 (9-3500)	41 (12-813)	0,842
Preoperatif ALT (IU/L)	10 (4-357)	11,8 (3-191)	0,537
Postoperatif ALT (IU/L)	20 (3-7360)	23,5 (5,2-783)	0,579
Preoperatif LDH (U/L)	242 (127-995)	250,5 (139-723)	0,772
Postoperatif LDH (U/L)	493,5 (231-2780)	400 (213-1170)	0,023
Preoperatif PT(sn)	13 (1-29)	12 (10-24,8)	0,415
Postoperatif PT (sn)	18 (1,6-85)	15,5 (10,6-50)	0,015
Preoperatif aPTT (sn)	25,2 (1,37-88)	23,9 (15-37,5)	0,108
Postoperatif aPTT(sn)	39,4 (19,4-180)	32 (18,5-106,5)	0,065
Preoperatif fibrinojen (mg/dl)	253,5 (73-694)	346 (73-700)	0,023
Postoperatif fibrinojen (mg/dl)	82 (30-325)	157,5 (50-608)	<0,001
Preoperatif D-dimer (nmol/L)	4 (0,2-35,2)	1,95 (0,10-10)	0,001
Postoperatif D-dimer (nmol/L)	10,85 (1,3-80)	6,2 (0,40-80)	0,001
Preoperatif INR	1 (0,6-1,8)	1 (0,8-1,7)	0,176
Postoperatif INR	1,5 (0,9-6)	1,1 (0,9-1,8)	<0,001

(AKŞ: Açlık kan şekeri, BUN: Kan üre azotu, WBC: Lökosit, AST: Aspartat Transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR: İnternational normalized ratio)

Aşık ve aşık olmayan DİK gruplarının perinatal sonuçları Tablo 14'te gösterildi. İki grup arasında gebelik haftası, indüksiyon varlığı, çoğul gebelik, doğum ve anestezi şekli, sezaryen endikasyonu, hipogastrik arter ligasyonu, kompresyon sütürü, Bacri balon uygulama ihtiyacı, histerektomi gereksinimi, yoğun bakım ünitesi gerekliliği, yatış süresi, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ve trombosit replasmanı aşık DİK grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla, yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ise daha azdı. Ayrıca fibrinojen kullanımı, relaparotomi ihtiyacı ve maternal mortalite aşık DİK grubunda aşık olmayan DİK grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Tablo 14. Aşık ve aşık olmayan DİK gruplarının perinatal sonuçları

	Aşık DİK (n=50)	Aşık olmayan DİK (n=50)	p
Gebelik haftası (hafta)	36 (24-41)	36 (24-40)	0,519
İndüksiyon varlığı (n,%)	10 (%20)	12 (%24)	0,809
Çoğul gebelik varlığı (n,%)	1 (%2)	1 (%2)	1,000
Doğum şekli (n,%)			0,356
- Vajinal doğum	9 (%18)	14 (%28)	
- Sezaryen	41 (%82)	36 (%72)	
Sezaryen endikasyonu (n,%)			0,178
- Yok	9 (%18)	14 (%28)	
- Dekolman	18 (%36)	8 (%16)	
- Plasenta invazyon anomalisi	4 (%8)	4 (%8)	
- Geçirilmiş sezaryen	5 (%10)	12 (%24)	
- COVID	0 (%0)	1 (%2)	
- Preeklamps	7 (%14)	7 (%14)	
- İn utero ex fetus	5 (%10)	3 (%6)	
- Malprezentasyon	2 (%4)	1 (%2)	
Anestezi şekli (n,%)			0,315
- Yok	10 (%20)	13 (%26)	
- Spinal	5 (%10)	9 (%18)	
- Genel	35 (%70)	28 (%56)	
Hipogastrik arter ligasyonu (n,%)	13 (%26)	9 (%18)	0,469
Kompresyon sütürü gereksinimi (n,%)	26 (%52)	16 (%32)	0,068
Bacri balon uygulanma ihtiyacı (n,%)	14 (%28)	20 (%40)	0,291
Histerektomi gereksinimi (n,%)	21 (%42)	12 (%24)	0,089
Eritrosit süspansiyonu replasmanı (ünite)	6 (1-13)	4 (1-8)	0,002
Taze donmuş plazma replasmanı (ünite)	4,5 (0-12)	4 (0-19)	0,013
Trombosit replasmanı (ünite)	1 (0-8)	0 (0-6)	0,007
Fibrinojen kullanımı	3 (0-8)	2 (0-6)	0,005
Yoğun bakım ünitesi gerekliliği (n,%)	24 (%48)	17 (%34)	0,222
Yatış süresi (gün)	6,5 (3-32)	6 (4-25)	0,130
Relaparotomi ihtiyacı (n,%)	22 (%44)	10 (%20)	0,018
Maternal mortalite (n,%)	6 (%12)	0 (%0)	0,027
Doğum ağırlığı (gram)	2517,5 (560-4000)	2622,5 (500-4050)	0,866
Apgar 1.dakika	6 (0-9)	7,5 (0-9)	0,079
Apgar 5.dakika	8 (0-10)	9 (0-10)	0,066
YDYBÜ ihtiyacı (n,%)	16 (%32)	28 (%56)	0,027

(YDYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi)

ISTH DİK skoru ile sosyodemografik veriler, şok indeksi ve transfüzyon miktarı arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Bu analize göre, ISTH DİK skorunun transfüze edilen kan ürünü miktarı ve VKİ ile zayıf pozitif yönlü anlamlı korelasyonu olduğu ($r=0,335$; $p=0,001$ ve $r=0,232$; $p=0,020$), JAAM DİK skoru ile orta düzeyde pozitif yönlü korelasyonu olduğu ($r=0,555$; $p<0,001$), şok indeksi, yaş ve gravida ile ise korelasyonunun olmadığı tespit edildi.

Tablo 15 . ISTH DİK skoru ile sosyodemografik veriler, şok indeksi ve transfüzyon miktarı arasındaki ilişkiyi gösteren analiz

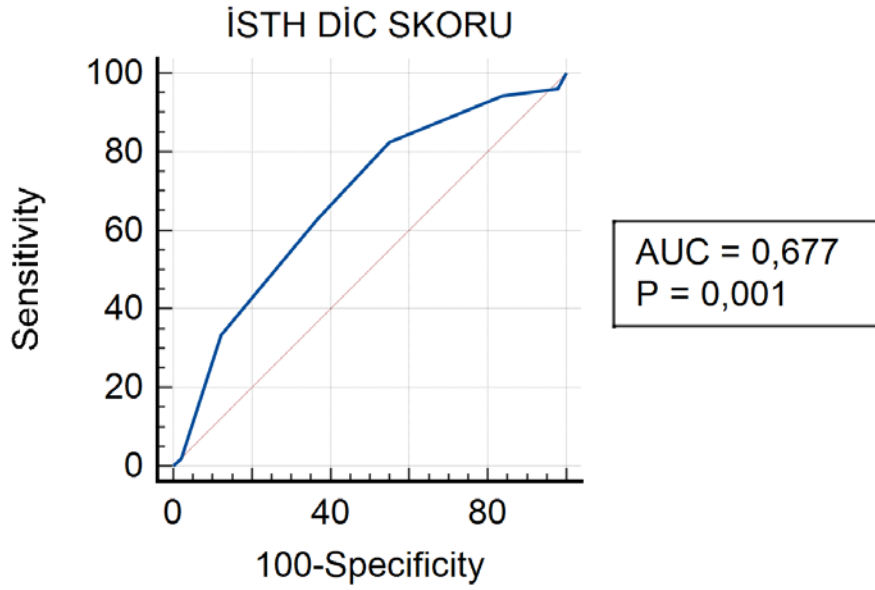
			Correlations						
			İSTH DİK SKORU	Transfüzyon ünitesi	JAAM DİK SKORU	ŞOK İNDEKSİ	YAŞ	GRAVİDA	VKİ
Spearman's rho	İSTH DİK SKORU	Correlation Coefficient	1,000	,335**	,555**	,165	,166	,157	,232*
		Sig. (2-tailed)	.	,001	,000	,100	,100	,120	,020
		N	100	100	100	100	100	100	100
	Transfüzyon ünitesi	Correlation Coefficient	,335**	1,000	,498**	,385**	,030	-,043	,045
		Sig. (2-tailed)	,001	.	,000	,000	,767	,669	,656
		N	100	100	100	100	100	100	100
	JAAM DİK SKORU	Correlation Coefficient	,555**	,498**	1,000	,386**	,053	-,065	,090
		Sig. (2-tailed)	,000	,000	.	,000	,601	,519	,374
		N	100	100	100	100	100	100	100
	ŞOK İNDEKSİ	Correlation Coefficient	,165	,385**	,386**	1,000	-,017	-,022	,215*
		Sig. (2-tailed)	,100	,000	,000	.	,864	,828	,032
		N	100	100	100	100	100	100	100
	YAŞ	Correlation Coefficient	,166	,030	,053	-,017	1,000	,546**	,292**
		Sig. (2-tailed)	,100	,767	,601	,864	.	,000	,003
		N	100	100	100	100	100	100	100
	GRAVİDA	Correlation Coefficient	,157	-,043	-,065	-,022	,546**	1,000	,325**
		Sig. (2-tailed)	,120	,669	,519	,828	,000	.	,001
		N	100	100	100	100	100	100	100
	VKİ	Correlation Coefficient	,232*	,045	,090	,215*	,292**	,325**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,020	,656	,374	,032	,003	,001	.
		N	100	100	100	100	100	100	100

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

ISTH ve JAAM DİK skorlarının masif transfüzyonu, histerektomi ihtiyacını, yoğun bakım ünitesi yatışını ve relaparotomi gereksinimini öngördürmedeki rolünü değerlendirmek ve ISTH ile JAAM DİK skorunun DİK'i öngördürme yeteneğini karşılaştırmak için ROC analizi uygulandı.

Masif transfüzyonu öngördürmede ISTH DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 16'da ve ROC eğrisi Şekil 7'de gösterildi. Bu analize göre; ISTH DİK skorunun 3'ün üzerinde olmasının %82,4 sensitivite, %44,9 spesifite ile masif transfüzyonu istatistiksel anlamlı olarak öngördüğü saptandı ($p=0,001$, $AUC=0,671$).

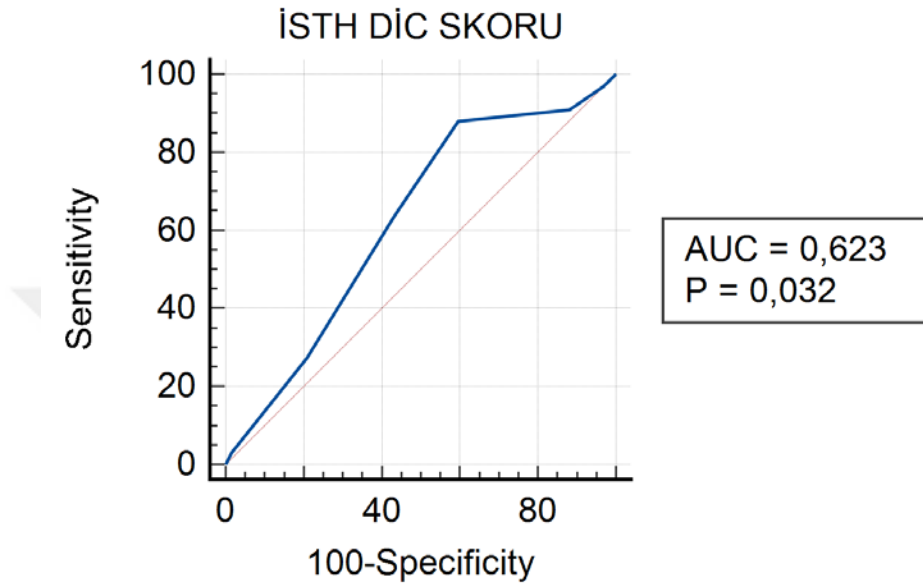


Şekil 7. Masif transfüzyonu öngördürmede ISTH DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

Tablo 16. Masif transfüzyonu öngördürmede ISTH DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

Area under the ROC curve (AUC)	
Area under the ROC curve (AUC)	0,677
Standard Error ^a	0,0528
95% Confidence interval ^b	0,576 to 0,767
z statistic	3,351
Significance level P (Area=0.5)	0,0008
^a DeLong et al., 1988	
^b Binomial exact	
Youden index	
Youden index J	0,2725
Associated criterion	>3
Sensitivity	82,35
Specificity	44,90

Histerektomi gereksinimini öngördürmede ISTH DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 17’de ve ROC eğrisi Şekil 8’de gösterildi. Bu analize göre; ISTH DİK skorunun 3’ün üzerinde olmasının %87,9 sensitivite, %40,3 spesifite ile histerektomi gereksinimini istatistiksel anlamlı olarak öngördüğü saptandı ($p=0,03$, $AUC=0,623$).

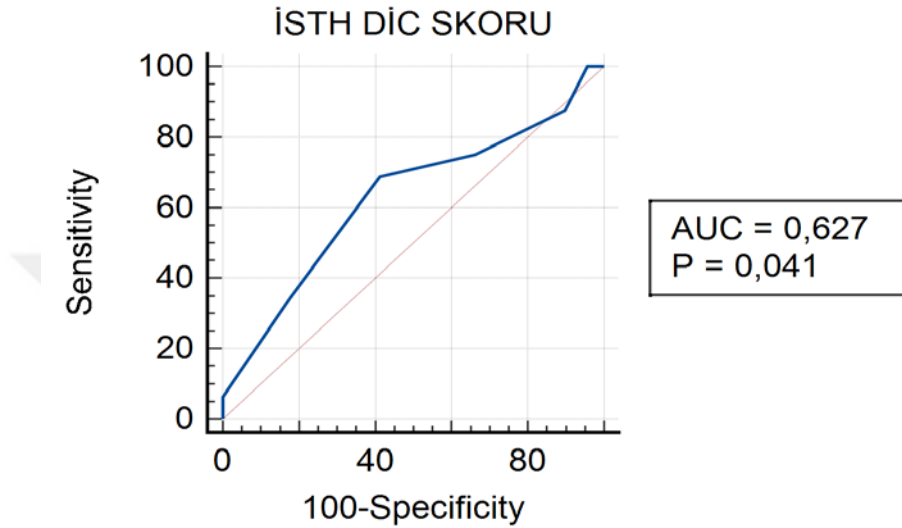


Şekil 8 . Histerektomi gereksinimini öngördürmede ISTH DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

Tablo 17 . Histerektomi gereksinimini öngördürmede ISTH DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analiz

Area under the ROC curve (AUC)	
Area under the ROC curve (AUC)	0,623
Standard Error ^a	0,0572
95% Confidence interval ^b	0,520 to 0,718
z statistic	2,146
Significance level P (Area=0.5)	0,0319
^a DeLong et al., 1988	
^b Binomial exact	
Youden index	
Youden index J	0,2818
Associated criterion	>3
Sensitivity	87,88
Specificity	40,30

Relaparotomi gereksinimini öngördürmede ISTH DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 18’de ve ROC eğrisi Şekil 9’da gösterildi. Bu analize göre; ISTH DİK skorunun 4’ün üzerinde olmasının %68,75 sensitivite, %58,82 spesifite ile relaparotomi gereksinimini istatistiksel anlamlı olarak öngördüğü saptandı ($p=0,041$, $AUC=0,627$).



Şekil 9 . Relaparotomi gereksinimini öngördürmede ISTH DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

Tablo 18 . Relaparotomi gereksinimini öngördürmede ISTH DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)	0,627
Standard Error ^a	0,0623
95% Confidence interval ^b	0,525 to 0,722
z statistic	2,042
Significance level P (Area=0.5)	0,0411

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

Youden index

Youden index J	0,2757
Associated criterion	>4
Sensitivity	68,75
Specificity	58,82

Yoğun bakım ihtiyacını öngördürmede ISTH DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 19'da gösterildi. Bu analize göre; ISTH DİK skorunun yoğun bakım ihtiyacını öngörmediği saptandı ($p=0,156$).

Tablo 19 . Yoğun bakım ihtiyacını öngördürmede İSTH DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)	0,584
Standard Error ^a	0,0589
95% Confidence interval ^b	0,481 to 0,681
z statistic	1,419
Significance level P (Area=0.5)	0,1560

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

Youden index

Youden index J	0,1476
Associated criterion	>5
Sensitivity	31,71
Specificity	83,05

Histerektomi gereksinimini öngördürmede JAAM DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 20'de gösterildi. Bu analize göre; JAAM DİK skorunun histerektomi gereksinimini öngörmediği saptandı ($p=0,451$).

Tablo 20. Histerektomi gereksinimini öngördürmede JAAM DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)	0,550
Standard Error ^a	0,0657
95% Confidence interval ^b	0,447 to 0,649
z statistic	0,754
Significance level P (Area=0.5)	0,4510

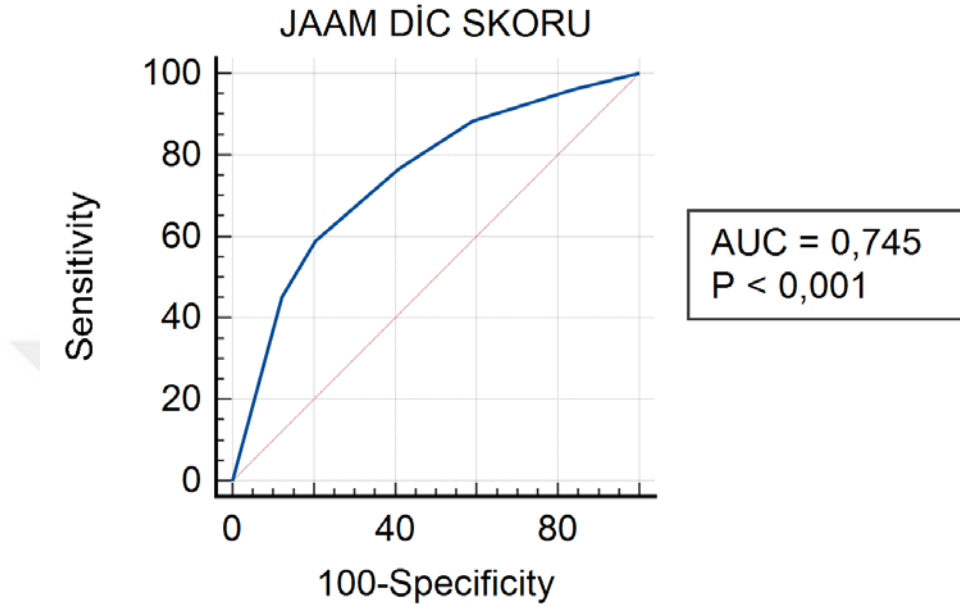
^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

Youden index

Youden index J	0,2456
Associated criterion	>5
Sensitivity	45,45
Specificity	79,10

Masif transfüzyonu öngördürmede JAAM DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 21’de ve ROC eğrisi Şekil 10’da gösterildi. Bu analize göre; JAAM DİK skorunun 4’ün üzerinde olmasının %58,82 sensitivite, %79,59 spesifite ile masif transfüzyonu istatistiksel anlamlı olarak öngördüğü saptandı ($p < 0,0001$, $AUC = 0,745$).



Şekil 10 . Masif transfüzyonu öngördürmede JAAM DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

Tablo 21. Masif transfüzyonu öngördürmede JAAM DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)	0,745
Standard Error ^a	0,0485
95% Confidence interval ^b	0,648 to 0,827
z statistic	5,051
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

Youden index

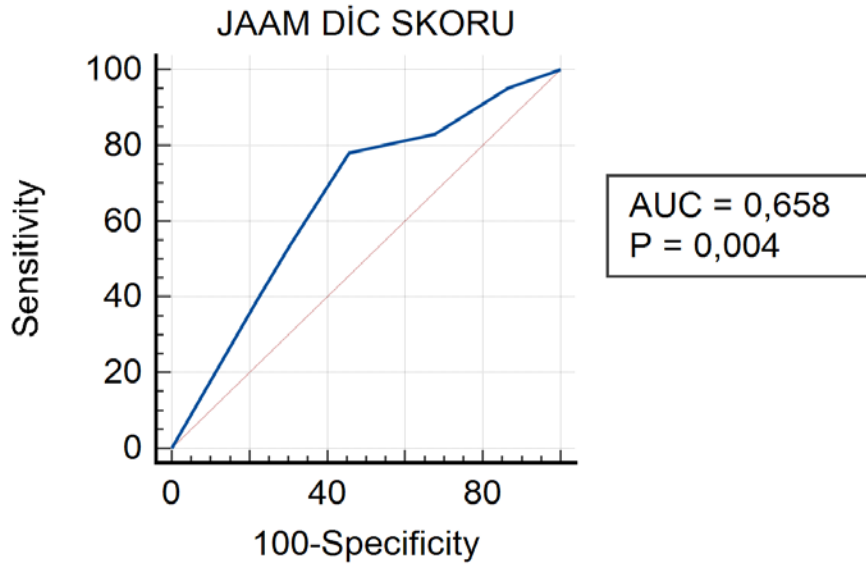
Youden index J	0,3842
Associated criterion	>4
Sensitivity	58,82
Specificity	79,59

Relaparotomi gereksinimini öngördürmede JAAM DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 22’de gösterildi. Bu analize göre; JAAM DİK skorunun relaparotomi gereksinimini öngörmediği saptandı ($p=0,671$).

Tablo 22 . Relaparotomi gereksinimini öngördürmede JAAM DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

Area under the ROC curve (AUC)	
Area under the ROC curve (AUC)	0,529
Standard Error ^a	0,0681
95% Confidence interval ^b	0,427 to 0,630
z statistic	0,425
Significance level P (Area=0.5)	0,6707
^a DeLong et al., 1988	
^b Binomial exact	
Youden index	
Youden index J	0,2169
Associated criterion	>5
Sensitivity	43,75
Specificity	77,94

Yoğun bakım ihtiyacını öngördürmede JAAM DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi Tablo 23’te ve ROC eğrisi Şekil 11’de gösterildi. Bu analize göre; JAAM DİK skorunun 3’ün üzerinde olmasının %78,05 sensitivite, %54,24 spesifite ile masif transfüzyonu istatistiksel anlamlı olarak öngördüğü saptandı ($p=0,004$, AUC=0,658).



Şekil 11. Yoğun bakım ihtiyacını öngördürmede JAAM DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

Tablo 23. Yoğun bakım ihtiyacını öngördürmede JAAM DİK skorunun rolünü değerlendiren ROC analizi

Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)	0,658
Standard Error ^a	0,0545
95% Confidence interval ^b	0,557 to 0,750
z statistic	2,907
Significance level P (Area=0.5)	0,0036

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

Youden index

Youden index J	0,3229
Associated criterion	>3
Sensitivity	78,05
Specificity	54,24

Masif transfüzyonu öngörmede ISTH ve JAAM DİK skorunun rolünü karşılaştıran ROC analizi Şekil 12’de ve Tablo 24’te gösterildi. Buna göre iki DİK

skorunun masif transfüzyonu öngördürme gücü bakımından aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,195$).

Tablo 24. Masif transfüzyonu öngörmeye ISTH ve JAAM DİK skorunun rolünü karşılaştıran ROC analizi

Variable	AUC	SE ^a	95% CI ^b
İSTH_DİC_SKORU	0,677	0,0528	0,576 to 0,767
JAAM_DİC_SKORU	0,745	0,0485	0,648 to 0,827

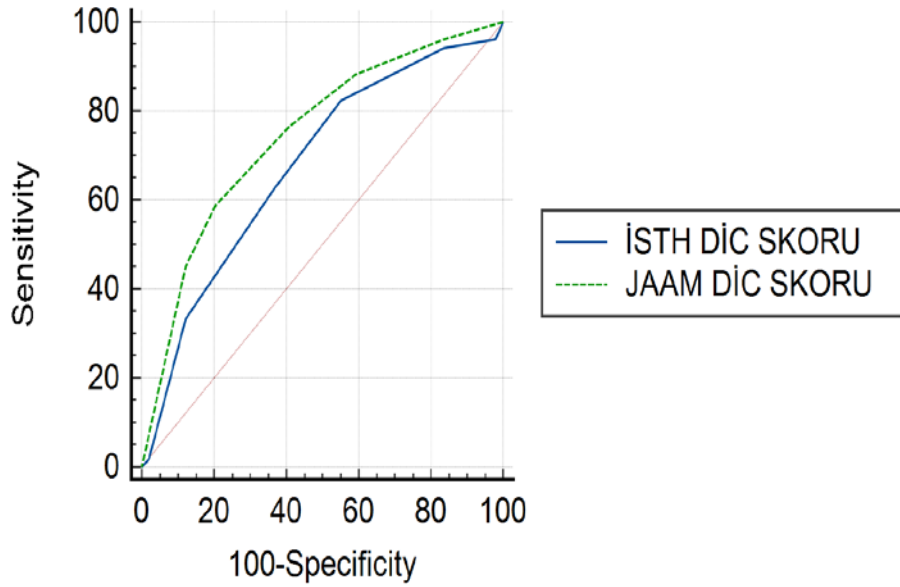
^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

Pairwise comparison of ROC curves

İSTH_DİC_SKORU ~ JAAM_DİC_SKORU	
Difference between areas	0,0680
Standard Error ^a	0,0525
95% Confidence Interval	-0,0349 to 0,171
z statistic	1,296
Significance level	P = 0,1950

^a DeLong et al., 1988



Şekil 12. Masif transfüzyonu öngörmeye ISTH ve JAAM DİK skorunun rolünü karşılaştıran ROC analizi

Yoğun bakım ihtiyacını öngörmeye ISTH ve JAAM DİK skorunun rolünü karşılaştıran ROC analizi Şekil 13'te ve Tablo 25'te gösterildi. Buna göre iki DİK

skorunun yoğun bakım ihtiyacını öngördürme gücü bakımından aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,195$).

Tablo 25. Yoğun bakım ihtiyacını öngörmeye ISTH ve JAAM DİK skorunun rolünü karşılaştıran ROC analizi

Variable	AUC	SE ^a	95% CI ^b
İSTH_DİC_SKORU	0,584	0,0589	0,481 to 0,681
JAAM_DİC_SKORU	0,658	0,0545	0,557 to 0,750

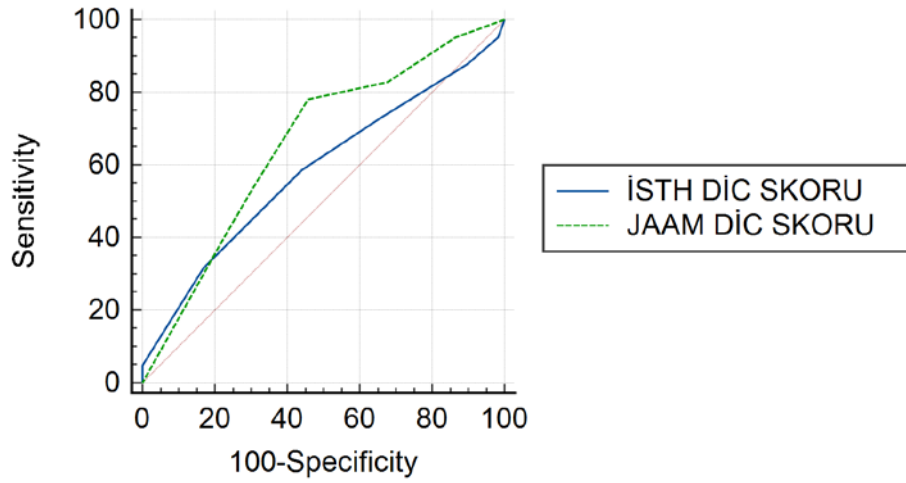
^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

Pairwise comparison of ROC curves

İSTH_DİC_SKORU ~ JAAM_DİC_SKORU	
Difference between areas	0,0748
Standard Error ^a	0,0577
95% Confidence Interval	-0,0383 to 0,188
z statistic	1,297
Significance level	P = 0,1947

^a DeLong et al., 1988



Şekil 13. Yoğun bakım ihtiyacını öngörmeye ISTH ve JAAM DİK skorunun rolünü karşılaştıran ROC analizi

5. TARTIŞMA

Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) hem trombozlarla hem de kanamalarla seyreden, mortalite oranı oldukça yüksek olan sistemik bir durumdur. Yani DİK koagülasyon sistemindeki hassas dengenin bozularak düzensiz bir durum haline gelmesidir. En önemli nokta ise; DİK durumu gelişmesi için her zaman altta yatan sekonder bir neden olduğu ve tek başına bir hastalık olmadığıdır.

Yapılan çoğu evrensel çalışmaya göre DİK etiyojisinde karşımıza en sık çıkan nedenin sepsis olduğu görülmektedir (72). Di Nisio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DİK tanısı konulan hastaların altta yatan etiyojik nedenlerine bakıldığında en sık sebep sepsis olup, sırasıyla hematolojik kanseröz nedenler, obstetrik nedenler, solid kanseröz nedenler, travmatik nedenler, karaciğer hastalıkları, operasyonlar (%7)i vasküler nedenler ve immünolojik reaksiyonlar olarak izlenmektedir (72).

Dissemine intravasküler koagülasyon tanısında çok sayıda laboratuvar testi kullanılıyor olmasına rağmen henüz altın standart bir laboratuvar testi olmadığı için birçok laboratuvar testini içeren çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Fakat geliştirilen skorlama sistemleri arasında da net bir görüş birliği sağlanamamış olup, sürekli gelişen tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen DİK hala ciddi bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Dissemine intravasküler koagülasyon patofizyolojisine göre önce koagülasyon sistemindeki aşırı aktivasyon sonucu trombozlar oluşurken, ardından bu trombozların fibrinolizisi ile kanda fibrin yıkım ürünlerinde artış görülmektedir. Oluşan trombozlar ve buna sekonder koagülasyon ürünlerinin tüketimine bağlı oluşan hayati tehdit içeren klinik tablonun erken tanısının konulması ile erken tedavi yapılabilen ve bu da mortalite oranlarını düşürebilmektedir.

Dissemine intravasküler koagülasyona sebep olan önemli nedenlerden biri de obstetrik patolojilerdir. Kor-anantakol ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada Songklanagarind Üniversitesindeki 1355 obstetrik hastanın 25 tanesine DİK tanısı konulmuştur. Hastaların ortalama hastanede kalış süresi 10 gündür, hastaların yaş ortalaması ise 30'dur. Bu hastalarda DİK gelişmesine neden olan etiyojik sebeplerine bakıldığında 6 hastada (%24) dekolman plasenta, 5 hastada preeklampsi (%20), 4 hastada (%16) amniyotik sıvı embolisi, 4 hastada (%16) gebeliğin akut yağlı karaciğeri ve 3 hastada (%12) HELLP sendromu mevcuttur. DİK tanısı konulan hastaların hepsine kan transfüzyonu ve 9 hastaya postpartum histerektomi yapılmıştır.

Dissemine intravasküler koagülasyon gelişen hastalardan 6 tanesi (%24) ex olmuştur. Fetustardan ise 12 tanesi (%48) ex olmuştur, nedenlerine bakıldığında sıklık sırasına göre dekolman plasenta, preeklampsi, amniyotik sıvı embolisi bulunmaktadır (73). Naz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada ise incelenen 4334 hastanın 40'ına DİK tanısı konulmuştur. Bu hastalarda DİK'e neden olan sekonder nedenler incelendiğinde 28 hastada (%70) eklampsi, 7 hastada (%17.5) dekolman plasenta, 3 hastada (%7.5) sepsis, 1 hastada (%2.5) pansitopeni ve 1 hastada (%2.5) plasenta previa olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 34'tür. DİK gelişen hastaların 11 tanesine postpartum histerektomi yapılmıştır. DİK gelişen hastalarda 10 kişide maternal ölüm (%25) gerçekleşmiş, doğan fetüslerin 19 tanesi (%47.5) ex olmuştur (74).

Bizim yaptığımız çalışmada ise DİK tanısı alan 100 hasta vardır. Bu hastalarda DİK gelişmesine sebep olan en sık nedenler incelendiğinde 26 hastada (%26) dekolman plasenta, 14 hastada (%14) preeklampsi, 8 hastada (%8) plasenta invazyon anomalisi, 8 hastada (%8) inutero ex fetüs olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 30'dur. Tüm hastalara kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılmıştır. Hastanemiz yüksek riskli ve komplike gebelerin sevk edildiği bir merkez olup, bölgede yoğun bakım hizmetlerinin verildiği, maternal ve perinatal bakım hizmetlerinin olduğu ileri bir merkezdir.

Bizim çalışmamızda DİK nedenli mortalite oranı %6 olarak tespit edildi ve bu oran literatüre bakıldığında obstetrik nedenli DİK gelişen hastalarda tespit edilen maternal mortalite oranı ile benzerlik göstermektedir. Rattray ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DİK'e bağlı mortalite oranı %6,25 olarak bulunmuştur (75). Anne ölümü ile sonuçlanan vakalarımıza baktığımızda 5 hastamızın postpartum kanama nedenli, 1 hastamız gebeliğin hipertansif hastalıklarına bağlı olduğunu tespit ettik. Yapılan çalışmalara baktığımızda obstetrik patolojiler arasında DİK gelişimine en sık neden olan 2 patoloji gebeliğin hipertansif hastalıkları ve dekolman plasenta olarak gözlenmiştir. Yine bu çalışmalarda plasenta dekolmanı olan hastalarda intrauterin fetal ex olanların prognozunun daha kötü seyirli olduğu bildirilmiştir(73). Bizim çalışmamıza göre Aşık DİK gelişen gruptaki annelerin bebeklerinin Aşık olmayan DİK gelişen annelerin bebeklerine göre doğum ağırlıkları, Apgar 1. Ve 5. Dakika değerleri daha düşük bulunmuş, yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ise buna ters

olarak Aşkar olmayan DİK gelişen hastalarda daha fazla saptanmıştır. Bunun nedeninin ise Aşkar DİK gelişen annelerinin bebeklerinin prognozunun daha kötü seyretmesi ve bu grupta inutero ex fetüs sayısının daha fazla saptanması olduğunu düşünmekteyiz.

Dissemine intravasküler koagülasyon çeşitli nedenlere bağlı gelişen ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir sendromdur. Etiyolojiiyi oluşturan nedene bağlı çeşitli tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Dissemine intravasküler koagülasyon gelişiminin temel mekanizması koagülasyon faktörlerinin aşırı tüketimi ve ardından buna bağlı fibrinolitik sistem aktivasyonudur. Buna bağlı olarak tedavi altta yatan primer hastalığın tedavisi, eksilen koagülasyon faktörlerinin ve trombositlerin transfüzyonu ve antikoagülan sistemin düzeninin yeniden sağlanması basamaklarını içerir (76). Çalışmamız ülkemizde obstetrik sebeplere bağlı gelişen DİK durumunu inceleyen sayılı çalışmalardan biridir, bu sebeple çalışmamızın bundan sonra yapılacak araştırmalar için yol gösterici olmasını umuyoruz.

Dissemine intravasküler koagülasyon tanısında kullanılmak üzere çok sayıda skor sistemi geliştirilmiştir fakat günümüzde en çok üzerinde durulan Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Cemiyetinin (International Society of Thrombosis & Hemostasis, ISTH) skarlama sistemidir (14,61). Bu skarlama sisteminde DİK ile ilişkili olduğu bilinen patoloji/ hastalığın varlığı skarlama sisteminin kullanılabilmesi için şarttır. Laboratuvar parametreleri olarak protrombin zamanı, trombosit değeri, fibrinojen değeri ve D-Dimer değeri kullanılmaktadır. Bu testlerin hepsi tüm laboratuvarlarda bulunabilen ve değerleri standardize olmuş testlerdir. Bu skarlama sistemine göre 5 puan ve üzeri olanlara aşkar (overt) DİK tanısı konulmaktadır. Skor 4 puan ve altındaysa aşkar olmayan (müphem) DİK tanısı konulmaktadır.

Dissemine intravasküler koagülasyon tanısını tanımlayabilen veya dışlayabilen tek bir test olmadığı için tanıda kullanılan tüm kriterler için bir puanlama sistemi geliştirilmiştir. Her puanlama sisteminin kendine ait avantajları ve dezavantajları vardır. 21. Yüzyılın başlarında Japon hekimlerin özellikle enfeksiyona dayalı DİK tanısındaki gecikmeden şikayetçi olması üzerine Japon Sağlık ve Refah Bakanlığının (JMHW) kriterleri doğrultusunda yeni bir skor sistemi geliştirilmiştir. Japon Akut Tıp Derneği (JAAM), 2006'da DİK' in erken teşhisini yapmayı amaçlayan, özellikle acil servis ve yoğun bakım alanlarında kullanılmak üzere daha basit ve kullanımı kolay

olan JAAM DİK kriterlerini tasarlamıştır. JAAM DİK kriterleri ile karşılaştırıldığında ISTH Aşık DİK kriterleri daha katıdır ve bu da teşhis zamanının gecikmesine neden olmaktadır. ISTH skorlama sistemi DİK' in tüm nedenlerini kapsarken, JAAM DİK özellikle akut DİK tanısı için tasarlanmıştır. (62)

Yapılan çalışmalar sonrasında JAAM DİK kriterleri Japonya'da teşhis için standart haline gelmiştir. JAAM kriterlerinin benzersiz bir özelliği sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) dahil edilmesi idi. SIRS doğrudan pıhtılaşma bozukluklarını yansıtmasa da sepsisin varlığını belirlemeye yardımcı olabilir. SIRS tanısı konulması için sayılan kriterlerden en az 3'ünün sağlanması gerekmektedir: Ateş $<36^{\circ}\text{C}$ ya da $>38^{\circ}\text{C}$, Nabız >90 atım/dk , Solunum hızının dakikada >20 olması, $\text{WBC} > 12 \times 10^9 /\text{L}$ ya da $<4 \times 10^9 /\text{L}$.(62)

ISTH Aşık DİK kriterleri ile karşılaştırıldığında, JAAM DİK kriterlerinin daha erken bir zamanlamada iki kat daha fazla vakayı tespit edebildiği bildirilmektedir. JAAM DİK skor sisteminde birincil bir neden, klinik semptomlar ve üç hemostatik laboratuvar testi mevcuttur. Laboratuvar parametreleri olarak protrombin zamanı, trombosit değeri ve fibrinojen değeri kullanılmaktadır (62). Toplam skor puanı 4 ve üzerindeyse DİK tanısı desteklenmektedir. Kanama ve koagülasyonun birliktelik göstermesi mevcut tedaviyi zorlaştırmaktadır. DİK gelişiminde koagülasyon sistemini tetikleyen ana faktör TF (Doku faktörü)'dür. Olağan şartlarda plasentadan doku faktörü salınımı olmazken; travma, enfeksiyon, hipoksi, vaskülit ve obstetrik komplikasyonlara bağlı endotelial hasar oluşabilir ve bu da dolaşıma doku faktörü salınımına sebep olabilmektedir. Fibrinolitik sistemin bozulması ise organlarda yaygın fibrin birikimine, mikrotrombozlara sebep olmaktadır. Biriken fibrinler fibrinolitik sistem ile temizlenemezse organların dolaşımı bozulur, bu da multiorgan yetmezliğe neden olur(77). Dissemine intravasküler koagülasyonun en önemli bulgularından birisi trombositopenidir. Vücudumuzda trombin üretimi ve kanama düzeyi trombosit sayısı ile ilişkilidir. Aslında trombositopeni durumunda kemik iliği üretiminde artış olsa da total trombosit sayısının az olması ve trombosit ömrünün kısa olması sebebiyle hastada kanama riski artışına neden olmaktadır. Özetle, trombositopeninin kötü prognozla ilişkili olduğu gözlenmiştir(78). Bizim çalışmamızda da Aşık DİK tanısı alan grupta trombosit sayısının prepartum dönemde sayısal olarak daha düşük, postpartum dönemde ise istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmektedir.

Bir akut faz reaktanı olan fibrinojen DİK skortlama sisteminin de bir parametresidir. Fibrinojen seviyeleri koagülopati varlığında düşme eğilimindedir. Sawamura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düşük fibrinojen düzeyleri ile sağkalımın azaldığı görülmüştür (79). Bizim çalışmamızda da Aşkar DİK tanısı alan hastaların fibrinojen düzeyinin Aşkar olmayan DİK tanısı alan hastalara göre hem prepartum hem de postpartum dönemde istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Fibrin yıkım ürünlerinden biri olan D-Dimer seviyesindeki artış, pıhtı oluşumunda artışı gösterir. Gebelikte D-Dimer seviyesinin yükseldiği unutulmamalı ve değerlendirmeler buna göre yapılmalıdır. D-Dimer, diğer koagülasyon parametreleri ile birlikte DİK tanısında kullanılan yardımcı bir parametredir. DİK durumunda fibrinojen düzeyi azalırken, D-Dimer düzeyinde artış görülmektedir. Dhainaut ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sepsis nedeni DİK durumu gelişen hastalar incelendiğinde D-Dimer değerleri yüksek, fibrinojen değerleri düşük bulunmuş ve D-Dimer seviyesi yüksekliğinin prognozda kötüleşme ve mortalite oranlarında artış ile seyrettiği tespit edilmiştir (80). Bizim çalışmamızda da Aşkar DİK tanısı alan hastaların D-Dimer düzeylerinin Aşkar olmayan DİK tanısı alan hastalara göre hem prepartum hem de postpartum dönemde istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Toh ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise DİK gelişen hastaların büyük çoğunluğunda Faktör V ve fibrinojen düzeylerinin azaldığı, PT ve aPTT sürelerinin uzadığı görülmüştür(81). Fakat aPTT değeri geniş bir normal aralığa sahip olduğu için DİK tanısında bir kriter olarak kabul edilmemektedir.

Diğer bir koagülasyon parametresi olan INR hakkında literatürde yeterli kanıt bulunmamaktadır. Karakükçü ve arkadaşların yapmış olduğu bir çalışmada DİK gelişen ratlarda hem PT hem de aPTT düzeylerinin uzamış olduğu tespit edilmiştir(82). Biz de çalışmamızda Aşkar DİK tanısı alan hastalarda koagülasyon parametreleri olan PT, aPTT değerlerinin uzadığını tespit ettik.

Aşkar ve aşkar olmayan DİK hastalarının biyokimya sonuçlarına bakıldığında prepartum dönemdeki açlık kan şekeri istatistiksel anlamlı olarak Aşkar DİK gelişen hastalarda düşük iken, prepartum ve postpartum kan üre azotu, kreatinin, ALT, AST, LDH düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Obstetrik nedenler ile DİK gelişiminde en sık görülen nedenlerden birinin postpartum kanama olduğu düşünülürse bu hastalara yapılan kan transfüzyonunun ne kadar hayati önem taşıdığı görülecektir. Dissemine intravasküler koagülasyonun asıl tedavisinin altta yatan nedeni tedavi etmek olduğunu ve eksilen parametreyi yerine koyma olduğunu tekrar vurgulamalıyız. Hastanemizin tersiyer bir merkez olması ve hastanemizde kan bankası bulunması sayesinde hastalarımıza transfüze edilmesi gerek kan ve kan ürünleri kolaylıkla temin edilmiştir.

Postpartum kanama durumunda hastanın doku oksijenizasyonunun hızla sağlanması için öncelikle eritrosit süspansiyonu olmak üzere laboratuvar değerlerinin incelenmesiyle trombosit süspansiyonu, koagülasyon faktörlerinin eksikliğini gidermek için taze donmuş plazma, kriyopresipitat, fibrinojen ve son yıllarda kullanıma giren rekombinant aktive faktör VII içeren preparatların sağlanması hayati önem taşımaktadır. Bizim çalışmamızda da Aşık DİK durumu gelişen hastalara verilen kan ve kan ürünleri miktarının Aşık olmayan DİK gelişen hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Verilen kan ve kan ürünleri değerlendirildiğinde Aşık DİK gelişen grupta tüketim koagülopatisinin daha fazla olduğu gözlenmektedir. Bizim çalışmamıza göre ISTH DİK skorunun 3'ün üzerinde olmasının %82,4 sensitivite, %44,9 spesifite ile JAAM DİK skorunun 4'ün üzerinde olmasının %58,82 sensitivite, %79,59 spesifite ile masif transfüzyonu istatistiksel anlamlı olarak öngördüğünü saptadık.

Hastalarda uygulanan uygun cerrahinin prognoz üzerinde önemli bir yeri vardır. Tayland'da yapılan bir çalışmada en sık uygulanan cerrahi girişimin postpartum histerektomi olduğu ve buna yol açan nedenin ise uterin atoni olduğu görülmektedir(76). Bizim çalışmamızda ise 34 hastaya intrauterin balon uygulaması, 42 hastaya kompresyon suturu uygulaması, 22 hastaya hipogastrik arter bağlanması uygulanmış, bu hastaların ise 33 tanesine postpartum histerektomi yapılmıştır. Aşık DİK gelişen grupta cerrahi tedavi gereksinimi aşık DİK gelişmeyen gruba göre sayıca daha fazla izlenmiştir. Bizim çalışmamıza göre ISTH DİK skorunun 3'ün üzerinde olması %87,9 sensitivite, %40,3 spesifite ile histerektomi gereksinimini istatistiksel anlamlı olarak öngörmekte iken JAAM DİK skorunun histerektomi gereksinimini öngörmediği saptandı. Aşık DİK gelişen grupta Aşık DİK gelişmeyen gruba göre relaparotomi ihtiyacı istatistiksel anlamlı olarak yüksek

bulunmuştur. Bizim çalışmamıza göre ISTH DİK skorunun 4'ün üzerinde olması %68,75 sensitivite, %58,82 spesifite ile relaparotomi gereksinimini istatistiksel anlamlı olarak öngörmekte iken JAAM DİK skorunun relaparotomi gereksinimini öngörmediği saptandı.

Dissemine intravasküler koagülasyon özellikle obstetrisyenler tarafından tanısı, tedavisi ve takibi açısından çok önemli olan, her ne kadar nadir görülse de geliştiği zaman ileri tetkik ve tedavi sağlanması gereken, fakat buna rağmen yüksek morbidite ve mortalite ile seyir eden bir klinik durumdur. Bizim çalışmamızda da yoğun bakım yatışı gerçekleşen hastaların 35 tanesi sağlıklı eksterne edilirken, 6 tanesi ex olmuştur. Aşkar DİK gelişen hastalarda yoğun bakım gereksinimi Aşkar DİK gelişmeyen gruba göre daha fazla izlenmiştir. Bizim çalışmamıza göre her iki DİK skorunun yoğun bakım ihtiyacını öngördürme gücü bakımından aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda morbiditeyi artıran sebepler arasında masif kan transfüzyonu, majör cerrahiler ve hipovolemi sonucu gelişen akut böbrek yetmezliği üzerinde durulmaktadır. Bu noktada da prenatal bakımın ne kadar önemli olduğu tekrar vurgulanmalıdır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Dissemine intravasküler koagülasyon, obstetrik nedenlere bağlı gelişebilen yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden bir durumdur. Kendi başına primer bir hastalık olmayıp, sekonder etiyolojik nedenlere bağlı gelişen, koagülasyon sisteminin normal stabilizasyonunu bozan, çeşitli inflamatuvar sitokinlerin rol aldığı kanama ve trombozlarla seyreden bir klinik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Tanıda laboratuvar bulguları, altta yatan sekonder neden varlığı ve mevcut klinik durum önemlidir.

Dissemine intravasküler koagülasyon tanısını tanımlayabilen veya dışlayabilen tek bir test olmadığı için tanıda kullanılan tüm kriterler için bir puanlama sistemi geliştirilmiştir. Her puanlama sisteminin kendine ait avantajları ve dezavantajları vardır. Bizde çalışmamızda kliniğimizdeki postpartum DİK gelişen hastaları ISTH ve JAAM DİK skorlarına göre sınıflandırarak bu skarlama sistemlerinin maternal ve fetal sonuçlar üzerine etkilerini araştırdık. Her iki skarlama sistemi de masif kan transfüzyonunu öngörürken, postpartum histerektomi ve relaparotomi ihtiyacını ISTH skarlama sisteminin öngördüğünü saptadık. Yoğun bakım ünitesi gereksinimini öngörme açısından her iki skarlama sistemi arasında anlamlı bir fark saptamadık. Dissemine intravasküler koagülasyon tanısında kullanılmak üzere çok sayıda skor sistemi geliştirilmiştir fakat bizim çalışmamızda kullanılan skarlama sistemi günümüzde en çok üzerinde durulan Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Cemiyetinin (International Society of Thrombosis & Hemostasis, ISTH) skarlama sistemi ve JAAM (Japon Akut Tıp Derneği) DİK skarlama sistemidir.

Çalışmamız, bu skarlama sistemlerinden ISTH ve JAAM'ın daha aşikar hale gelmeden dissemine intravasküler koagülasyonun neden olabileceği olumsuz maternal sonuçları öngördürmesi bakımından literatüre katkı sağlamaktadır. Ayrıca yaygın olarak kullanılan bu iki skarlama sistemini maternal olaylar açısından karşılaştıran ilk çalışma olması bakımından da önemlidir.

Şimdiye kadar yapılan ve yapılacak olan yeni çalışmaların sonuçlarına dayanılarak ilerleyen zamanlarda yeni skarlama sistemleri geliştirilerek basit bir skarlama sistemi ile hastaların kliniği kötüleşmeden tanı konulabilecek ve mortalitenin önlenmesine katkı sağlanacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Rattray DD, O'Connell CM, Baskett TF. Acute Disseminated Intravascular Coagulation in Obstetrics: A Tertiary Centre Population Review (1980 to 2009). *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2012 Apr;34(4):341–7.
2. Erez O, Novack L, Beer-Weisel R, Dukler D, Press F, Zlotnik A, et al. DIC Score in Pregnant Women – A Population Based Modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis Score. *PLoS One*. 2014 Apr 11;9(4):e93240.
3. Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;213(4):452–63.
4. Thachil J, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood Rev*. 2009 Jul;23(4):167–76.
5. Sahin S, Eroglu M, Tetik S, Guzin K. Disseminated Intravascular Coagulation in Obstetrics: Ethiopathogenesis and up to date Management Strategies. *Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology*. 2014;11(1):42–51.
6. Richard McPherson, Matthew Pincus. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22nd Edition © Saunders , 2012.
7. Lopez J. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood and David E. Bruns (eds): *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis* (5th edition). *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2013 Jan 13;28(1):104–5.
8. F. Gürdöl. *Tıbbi Biyokimya* 2. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, 2017. F. Gürdöl. *Tıbbi Biyokimya*, 2. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, 2017.
9. Bakhtiari K, Meijers JCM, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation*. *Crit Care Med*. 2004 Dec;32(12):2416–21.
10. Matsuda T. Clinical aspects of DIC--disseminated intravascular coagulation. *Pol J Pharmacol*. 1996;48(1):73–5.
11. Carey MJ, Rodgers GM. Disseminated intravascular coagulation: Clinical and laboratory aspects. *Am J Hematol*. 1998 Sep;59(1):65–73.
12. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341: 586–92.
13. dirik yaren, Kolusari P. Modality for Disseminated Intravascular Coagulation and Current Treatment. *Eastern Journal Of Medicine*. 2019;24(3):393–400.
14. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001 Nov;86(5):1327–30.
15. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock*: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar 18;43(3):304–77.

16. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S, Funk S, Kilcoyne R. Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. *Am J Hematol*. 1994 Oct;47(2):113–7.
17. S. Gezer. Dissemine intravasküler koagülasyonun tanı ve tedavisi. *Türk hematoloji derneği 16. Ulusal Hematoloji Kongresi*, 2012. 2:97-112.
18. Wilson J, Neame P, Kelton J. Infection-Induced Thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost*. 1982 Feb 7;8(03):217–33.
19. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2020 Jun;135(6):1492–5.
20. WHO. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage [Internet]. World Health Organization. 2012. 41 p. Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548502/en/.
21. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstetrics & Gynecology*. 2017 Oct;130(4):e168–86.
22. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage. *BJOG*. 2017 Apr;124(5):e106–49.
23. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB. RETIRED: No. 235-Active Management of the Third Stage of Labour: Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2018 Dec;40(12):e841–55.
24. Committee WH, Council RB and. Management of Postpartum Haemorrhage (PPH). *R Aust New Zeal Coll Obs Gynaecol* [Internet]. 2017;(May 2015):1–14. Available from: [https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s Health/Statement and guidelines/Clinical-Obstetrics/Management-of-PostpartumHaemorrhage-\(C-Obs-43\)-Review-July-2017.pdf?ext=.pdf](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s Health/Statement and guidelines/Clinical-Obstetrics/Management-of-PostpartumHaemorrhage-(C-Obs-43)-Review-July-2017.pdf?ext=.pdf).
25. Deneux-Tharaux C, Bonnet MP, Tort J. Épidémiologie de l'hémorragie du post-partum. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014 Dec;43(10):936–50.
26. Sheldon W, Blum J, Vogel J, Souza J, Gülmezoglu A, Winikoff B. Postpartum haemorrhage management, risks, and maternal outcomes: findings from the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014 Mar;121:5–13.
27. Reale SC, Easter SR, Xu X, Bateman BT, Farber MK. Trends in Postpartum Hemorrhage in the United States From 2010 to 2014. *Anesth Analg*. 2020 May;130(5):e119–22.
28. Çalişkan E, Meydanli MM, Dilbaz B, Aykan B, Sönmezer M, Haberal A. Is rectal misoprostol really effective in the treatment of third stage of labor? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Oct;187(4):1038–45.
29. Cali G, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, Monteagudo A, Buca D, Forlani F, et al. Outcome of Cesarean scar pregnancy managed expectantly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2018 Feb 7;51(2):169–75.
30. Wendel MP, Shnaekel KL, Magann EF. Uterine Inversion: A Review of a Life-Threatening Obstetrical Emergency. *Obstet Gynecol Surv*. 2018 Jul;73(7):411–7.

31. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The Epidemiology of Postpartum Hemorrhage in a Large, Nationwide Sample of Deliveries. *Anesth Analg*. 2010 May;110(5):1368–73.
32. Silver RM. Abnormal Placentation. *Obstetrics & Gynecology*. 2015 Sep;126(3):654–68.
33. Faiz AS, Ananth C V. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2003 Jan 7;13(3):175–90.
34. Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta Accreta Spectrum. *Obstetrics & Gynecology*. 2018 Dec;132(6):e259–75.
35. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA, et al. Maternal Morbidity Associated With Multiple Repeat Cesarean Deliveries. *Obstetrics & Gynecology*. 2006 Jun;107(6):1226–32.
36. Committee WH, Council RB and. Management of Postpartum Haemorrhage (PPH). *R Aust New Zeal Coll Obs Gynaecol [Internet]*. 2017;(May 2015):1–14. Available from: [https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s Health/Statement and guidelines/Clinical-Obstetrics/Management-of-PostpartumHaemorrhage-\(C-Obs-43\)-Review-July-2017.pdf?ext=.pdf](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s Health/Statement and guidelines/Clinical-Obstetrics/Management-of-PostpartumHaemorrhage-(C-Obs-43)-Review-July-2017.pdf?ext=.pdf).
37. Guise JM, Eden K, Emeis C, Denman MA, Marshall N, Fu RR, et al. Vaginal birth after cesarean: new insights. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2010 Mar;(191):1–397.
38. Ganchev R V, Ludlam CA. Acquired and Congenital Hemostatic Disorders in Pregnancy and the Puerperium. *A Compr Textb postpartum hemorrhage - An Essent Clin Ref Eff Manag [Internet]*. 2012;199–217. Available from: http://www.glowm.com/pdf/PPH_2nd_edn_Chap25.pdf.
39. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med*. 2015 Feb 3;162(3):205–13.
40. Gernsheimer TB. Congenital and acquired bleeding disorders in pregnancy. *Hematology*. 2016 Dec 2;2016(1):232–5.
41. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2017 Nov 23;130(21):2271–7.
42. Management of Inherited Bleeding Disorders in Pregnancy. *BJOG*. 2017 Jul;124(8):e193–263.
43. Naiknaware SV. Antepartum Haemorrhage: Causes & Its Effects on Mother and Child: An Evaluation. *Obstet Gynecol Int J*. 2015 Nov 4;3(1).
44. Steiner PE. Landmark article, Oct. 1941: Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as a cause of obstetric shock and unexpected deaths in obstetrics. By Paul E. Steiner and C. C. Lushbaugh. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1986 Apr 25;255(16):2187–203.
45. Recurrent stillbirth. Significance and characteristics A Samueloff 1, E M Xenakis, M D Berkus, R W Huff, O Langer.
46. Ferraz de Campos FP, Takayasu V, Kim EIM, Benvenuti LA. Non-infectious thrombotic endocarditis. *Autops Case Rep*. 2018;8(2):e2018020.

47. Davis MDP, Dy KM, Nelson S. Presentation and outcome of purpura fulminans associated with peripheral gangrene in 12 patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Dec;57(6):944–56.
48. Josephson C, Nuss R, Jacobson L, Hacker MR, Murphy J, Weinberg A, et al. The Varicella-Autoantibody Syndrome. *Pediatr Res*. 2001 Sep;50(3):345–52.
49. Gamper G, Oschatz E, Herkner H, Paul G, Burgmann H, Janata K, et al. Sepsis-associated purpura fulminans in adults. *Wien Klin Wochenschr*. 2001 Feb 15;113(3–4):107–12.
50. Childers BJ, Cobanov B. Acute infectious purpura fulminans: a 15-year retrospective review of 28 consecutive cases. *Am Surg*. 2003 Jan;69(1):86–90.
51. Siegal T, Seligsohn U, Aghai E, Modan M. Clinical and laboratory aspects of disseminated intravascular coagulation (DIC): a study of 118 cases. *Thromb Haemost*. 1978 Feb 28;39(1):122–34.
52. Arbuthnot C, Wilde JT. Haemostatic problems in acute promyelocytic leukaemia. *Blood Rev*. 2006 Nov;20(6):289–97.
53. Gando S, Saitoh D, Ogura H, Mayumi T, Koseki K, Ikeda T, et al. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: Results of a multicenter, prospective survey*. *Crit Care Med*. 2008 Jan;36(1):145–50.
54. Bick R. Disseminated Intravascular Coagulation: Objective Clinical and Laboratory Diagnosis, Treatment, and Assessment of Therapeutic Response. *Semin Thromb Hemost*. 1996 Feb 6;22(01):69–88.
55. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250–6.
56. Yu M, Nardella A, Pechet L. Screening tests of disseminated intravascular coagulation: Guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med*. 2000 Jun;28(6):1777–80.
57. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol*. 2009 Apr;145(1):24–33.
58. Wada H, Wakita Y, Nakase T, Shimura M, Hiyoyama K, Nagaya S, et al. Increased plasma-soluble fibrin monomer levels in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol*. 1996 Apr;51(4):255–60.
59. Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R, Keller T, Ostermann H, Kienast J. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood*. 1996 Aug 1;88(3):881–6.
60. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, et al. Septic Shock, Multiple Organ Failure, and Disseminated Intravascular Coagulation. *Chest*. 1992 Mar;101(3):816–23.
61. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2007 Sep;35(9):2191–5.
62. Iba T, Umemura Y, Watanabe E, Wada T, Hayashida K, Kushimoto S. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy. *Acute Medicine & Surgery*. 2019 Apr;ams2.411.
63. Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasaki K, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res*. 2010 Jan;125(1):6–11.

64. Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaesth*. 2000 Sep;85(3):487–91.
65. Levi M, Levy M, Williams MD, Douglas I, Artigas A, Antonelli M, et al. Prophylactic Heparin in Patients with Severe Sepsis Treated with Drotrecogin Alfa (Activated). *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Sep 1;176(5):483–90.
66. de Jonge E, Levi M, Stoutenbeek CP, van Deventer SJH. Current Drug Treatment Strategies for Disseminated Intravascular Coagulation. *Drugs*. 1998;55(6):767–77.
67. Lavrentieva A, Houris I, Aspragathou S, Mitka K, Kazanas K, Bitzani M. Efficacy of antithrombin administration in the acute phase of burn injury. *Crit Care*. 2008;12(Suppl 2):P208.
68. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. High-Dose Antithrombin III in Severe Sepsis. *JAMA*. 2001 Oct 17;286(15):1869.
69. Sarangi PP, Lee H wook, Kim M. Activated protein C action in inflammation. *Br J Haematol*. 2010 Mar;148(6):817–33.
70. Mannucci PM, Levi M. Prevention and Treatment of Major Blood Loss. *New England Journal of Medicine*. 2007 May 31;356(22):2301–11.
71. De Pont ACJM, Moons AHM, De Jonge E, Meijers JCM, Vlasuk GP, Rote WE, et al. Recombinant nematode anticoagulant protein c2, an inhibitor of tissue factor/factor VIIa, attenuates coagulation and the interleukin-10 response in human endotoxemia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004 Jan;2(1):65–70.
72. Sun R qing, Yang H fu. [The application of disseminated intravascular coagulation score in sepsis]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2009 Aug;21(8):478–80.
73. Kor-anantakul O, Lekhakula A. Overt disseminated intravascular coagulation in obstetric patients. *J Med Assoc Thai*. 2007 May;90(5):857–64.
74. Naz H, Fawad A, Islam A, Shahid H, Abbasi A un N. Disseminated intravascular coagulation. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2011;23(4):111–3.
75. Rattray DD, O’Connell CM, Baskett TF. Acute Disseminated Intravascular Coagulation in Obstetrics: A Tertiary Centre Population Review (1980 to 2009). *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2012 Apr;34(4):341–7.
76. de Jonge E, Levi M, Stoutenbeek CP, van Deventer SJ. Current drug treatment strategies for disseminated intravascular coagulation. *Drugs*. 1998 Jun;55(6):767–77.
77. Asakura H, Suga Y, Aoshima K, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M, et al. Marked difference in pathophysiology between tissue factor- and lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation models in rats. *Crit Care Med*. 2002 Jan;30(1):161–4.
78. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med*. 2000 Jun;28(6):1871–6.
79. Sawamura A, Hayakawa M, Gando S, Kubota N, Sugano M, Wada T, et al. Disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype at an early phase of trauma predicts mortality. *Thromb Res*. 2009 Nov;124(5):608–13.
80. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, Pettilä V, Basson B, Brandt JT, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis

- with or without overt disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost. 2004 Nov;2(11):1924–33.
81. Toh CH, Downey C. Back to the future: testing in disseminated intravascular coagulation. Blood Coagul Fibrinolysis. 2005 Nov;16(8):535–42.
 82. Karakükü M. Dissemine Intravasküler Koagülasyon Geliştirilen Tavşanlarda Adrenomedüllin Düzeyleri ve Tedavi Etkinliği Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tezi, Kayseri-2006.

